



TandemMass Screening



TMSコンサルティングセンター

03-3376-2550

受付時間 9:30am~5:30pm



タンデムマス通信

Vol.9

2018.11



陽香理ちゃん
メチルマロン酸血症



ナイル・蓮ちゃん
メチルクロトニルグリシン尿症



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>

● 巻頭言

成人したフェニルケトン尿症の治療は？

特殊ミルク改良開発委員会・委員

日本マススクリーニング学会名誉会員

大和田 操



公費による新生児マススクリーニング (NBS) が開始されて四十数年が経過し、この検査で発見された対象疾患のかなりの方々が、既に成人しています。NBS 対象の「先天性代謝異常症 (inborn errors of metabolism, IEM)」の中で最も多く発見されているのがフェニルケトン尿症 (PKU) であり、全国で年間 30 名前後発見され、日本人における PKU の発生頻度は凡そ 1/58,000 と概算されます。従って、NBS で発見され成人した PKU の方々は既に数百人を超えるものと推測されますが、早期発見された PKU 全例の長期予後が明らかにされている訳ではありません。今日では、NBS が PKU の長期予後改善させたこと、その治療は終生必要であることについては広く受け入れられておりますが、日本よりも十数年早く PKU スクリーニングが開始された欧米においてさえも、早期発見された PKU の長期予後が必ずしも良くないことが報告されており、日本でも早期発見されながら、学童期に追跡不能となった PKU 患児が少なくないことが、既に 1990 年代から、特殊ミルク事務局の調査によって報告されてきました。

この「特殊ミルク事務局の追跡調査」は、NBS 対象疾患の早期治療効果を評価する為の重要な調査であり、決して個人を特定するものではありません。ところが、個人情報に関わる法律の制定後、この追跡調査が困難となり、2002 年度を以って中止されるに至りました。筆者はこの

ことを、極めて残念なことと考えております。

その後、PKU 治療乳を使用している PKU 治療担当医と、治療を受ける側の患者団体、「PKU 親の会・関東」に対する調査結果が、特殊ミルク改良開発委員会の機関誌『特殊ミルク情報』誌の第 53 号 (2017 年刊行) に掲載されました。その中の PKU 親の会・関東に所属し、NBS で発見された 38 名の成人 PKU に行ったアンケート調査によりますと、全例が成人後も医療機関で検査を受け、食事療法を継続していることが明らかにされました。その全例で、身体発育、精神発達は正常に保たれ、健全な生活を維持していることが示されています。この結果は、対象例が少数ではあるものの、「治療の継続」が PKU の長期予後改善に大きく影響している証拠であります。

また、これまで長期間 PKU と関わってきた筆者は、“PKU の治療脱落は、医療従事者側に様々な問題が存在する為と結論せざるを得ないのであるか？”と考えております。

NBS は、“治療”がその予後を改善させる可能性を持つ疾患の、早期発見を目的として施行されている国家的な事業です。タンデムマス検査が NBS に導入され、発見可能な IEM が増加した現在、治療担当者は、夫々の疾患に適切な治療を継続できるように努力することが必須でありましょう。



目 次

- 1. 巻頭言 成人したフェニルケトン尿症の治療は？・・・・・・・・・・・・・・・・・・1
大和田 操/特殊ミルク改良開発委員会・委員 日本マススクリーニング学会名誉会員
- 2. 寄稿～各分野から
 - ①希少疾患の研究・開発・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・3
泉 陽子/(国研)日本医療研究開発機構(AMED)統括役
 - ②新生児マススクリーニングと全国衛生部長会・・・・・・・・・・・・・・・・・・4
鶴田 憲一/全国衛生部長会会長 静岡県理事 (医療衛生担当)
 - ③ビタミンD代謝とタンデムマス・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・5
松浦 信夫/市立美唄病院小児科
 - ④質量分析計の威力・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・6
佐伯 武頼/鹿児島大学医歯学総合研究科 名誉教授
- 3. 精度管理の状況
 - 外部精度管理の実施状況・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・8
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
- 4. マススクリーニング最近の話題
 - ①成人期のフェニルケトン尿症の生活実態調査：長期フォローの重要性・・・・・・・・9
山口 清次/島根大学医学部小児科 特任教授
 - ②CPT2 欠損症のガイドライン、診療情報提供用試料の作成・・・・・・・・・・10
山田 健治/島根大学医学部小児科 助教
 - ③先天性甲状腺機能低下症・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・11
南谷 幹史/帝京大学ちば総合医療センター小児科 病院教授
- 5. マススクリーニング現場の状況
 - ①富山県における新生児マススクリーニングの精度保証体制・・・・・・・・・・12
九曜 雅子/富山県衛生研究所 日本マススクリーニング学会技術部会理事
 - ②PKU 患者の妊娠における BH4 の使い方・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・14
入月 浩美/新潟大学医歯学総合病院小児科 (前 埼玉医科大学)
- 6. 各地区の新生児マススクリーニングの状況
 - ①秋田県における新生児マススクリーニングの現状・・・・・・・・・・・・・・・・・・15
高橋 勉/秋田大学大学院医学系研究科小児科学講座 教授
 - ②栃木県における新生児マススクリーニングの現状・・・・・・・・・・・・・・・・・・16
田島 敏広/自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科 教授
 - ③福岡県における新生児マススクリーニングの現状・・・・・・・・・・・・・・・・・・17
廣瀬 伸一/福岡大学医学部小児科 主任教授
- 7. 治療・食事療法(支援)の現場から
 - ①フェニルケトン尿症 (PKU) の食事療法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・18
村田 明子/北海道医療センター栄養管理室 管理栄養士
 - ②PKU の治療薬としての PAL(フェニールアラニンアンモニアリアーゼ)に関して・・20
高柳 正樹/帝京平成大学健康医療スポーツ学部 教授
- 8. 患者家族からのメッセージ
 - ①VLCAD 欠損症の私が愛娘を授かって・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・21
栗田 有沙
 - ②マターナル PKU 患者の経験より・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・22
田村 史子/PKU 親の会
- ☆最近のニュース・・・・・・・・・・・・・・7
- ☆訃報・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・23
- ☆編集後記・掲示板・・・・・・・・・・・・・・24



● 寄稿～各分野から①

希少疾患の研究・開発

(国研) 日本医療研究開発機構 (AMED)

統括役 泉 陽子



● 希少疾患の研究は注目領域

先天性代謝異常症などの希少疾患は、希少であるがゆえに、病気の解明や治療法の探索などの研究や企業での治療薬開発がなかなか進まないとお考えの方もありません。しかし、遺伝子の変異やその働きを詳しく調べることができるようになった現在では、希少疾患の研究は新たな生命現象の解明や、別のよくある疾患の研究にも応用できる新しい事実の発見、遺伝子治療などの根本的な治療につながる成果など、大きなポテンシャルを秘めた注目の研究領域となっています。

しかし一方、希少疾患の患者さんの中には、長年、正確な診断がつかないケースも多く、このような場合、ご本人、ご家族、そして身近な主治医の先生も長年大変な苦悩を経験されています。「この遺伝子のこの変異によって症状が起きている」など、疾患の原因と診断名が明らかになれば、一歩前に進むきっかけになるのではないのでしょうか。

● IRUD (アイラド) の取り組み

希少疾患の診断の困難さは、症状が多様で一つの診療科にとどまらないこと、そして希少であるがゆえに専門医もほとんどおらず、同じような患者さんを見つけるのが難しいことにあります。

AMED は2017年に、従来各省庁が各々実施していた、医療研究開発への研究費支援を一元

的に行う新しい機関として誕生しました。

AMED は医療研究開発の仕組みをより良いものにするためのモデルケースとして、IRUD (未診断疾患イニシアチブ) を開始しました。この3年間で、全国約400の病院の協力による多診療科からなる診断委員会、必要な場合の遺伝学的検査、患者さんの症状と遺伝子変異の組合せの情報を専門家間で共有する等の仕組みが、多数の研究者や臨床医の協力で作り上げられました。この結果1000人を超える診断の付かなかった患者さんが半年以内に診断され、18の新たな疾患が学術的に確認されました。

● データシェアリングの重要性

診断がついた後も、患者さんの治療や症状等の記録を継続してレジストリとして保管したり、血液などの試料を保管し研究に活用することは、治療法の開発研究などにとっても重要です。多くの患者さん・ご家族がこのような取組に協力されています。

このように、希少疾患の診断、研究、治療開発の鍵となるのは、ルールに基づき個人情報保護をしっかりと行った上でのデータシェアリングです。希少ゆえに、国境を超えることもあります。データシェアリングによる患者さんの診断や、その後の研究開発へのメリットは非常に大きいものです。

AMED は今後も、医療研究開発の推進に取り組んでいきます。

● 寄稿～各分野から②

新生児マススクリーニングと全国衛生部長会

全国衛生部長会会長 静岡県理事（医療衛生担当）
鶴田 憲一



タンデムマス・スクリーニング普及協会の山口理事長から『タンデムマス通信』への寄稿を依頼されました。山口先生との関係は日本公衆衛生協会の調査研究事業に全国衛生部長会を代表して参加してからです。調査研究は全国自治体を対象に、新生児マススクリーニング（NBS）事業実施状況、具体的にはNBS連絡協議会の設置の有無、検査機関の選定方法と検査費用、患者数の把握状況、患者登録・コホート体制についての意識等についてアンケート調査を行い、結果は山口先生がまとめられ発表されています。

全国衛生部長会は、原則として都道府県及び政令指定都市の衛生主管部局長の職にあるものを会員として、衛生行政に係る都道府県及び政令指定都市間の連携を緊密にし、衛生行政の円滑な推進を図ることを目的として、1. 衛生行政に係る都道府県及び指定都市の間の連絡調整に関する事業、2. 衛生行政の推進を図るために必要な施策の立案、調査研究および情報提供に関する事業、3. 衛生行政に係る国に対する政策提言および要望に関する事業等を行っています。

NBS事業が全国で開始されたのは、私が大学を卒業した1977年からで、産婦人科医であった私も新生児の足底から採血し、ガスリー法の検査に出していました。私が受け持った新生児に異常を検出した経験はありません。その後、厚生省に入省し、本省の各部局、静岡県並びに神奈川県衛生主管部長等を経験

し、退職後に現職に就きましたが、2014年度から新しい検査法のタンデムマス法(TMS)が導入されました。対象疾患が飛躍的に増えてきましたが、都道府県レベルで見ると検出される件数はそれほど多くはありません。静岡県（県所管分）では、平成24年には約17,500人に検査し、先天性代謝異常が5名、先天性甲状腺機能低下症が15名、平成28年は約15,700名に検査し、検出されたのはそれぞれ0名、10名でした。毎年10名から20名が早期発見されています。これに係る予算は約5000万円です。静岡県では平成25年10月にタンデムマス法を導入したことに伴い、検査事業が円滑に運営できるよう関係者・関係機関による先天性代謝異常等検査事業連絡会を立ち上げました。毎年症例報告、精度管理の研究発表を含め意見交換することで連携が図られています。

がん診療の拠点病院が全国に整備され成果を挙げてきたことから、難病、肝炎、アレルギー疾患等疾患毎に拠点病院の設置が進められていますが、症例が少ない場合には各都道府県に専門医を求めることは難しいのが現実です。こうした症例数の少ない疾患については全国レベルで専門医がどこにいるか分かるようなシステムが必要です。

タンデムマス・スクリーニング普及協会がこの一翼を担っておられると思うので、今後とも発展を期待しています。

● 寄稿～各分野から③

ビタミン D 代謝とタンデムマス

市立美唄病院小児科
松浦 信夫



ビタミン D(以下 VD)代謝医療で、我が国にはいくつかの問題点があります。特に、VD 欠乏によるクル病が多いこと、北海道でその感を強くします。神奈川県で 24 年間過ごし、昨年北海道に戻ってきましたが、神奈川県では、ほとんどクル病は経験しませんでした。北海道は長い冬の期間が有り、降雪により子どもの外出が少なく、VD を合成する紫外線量が少ないためと考えられます。

● 妊婦の VD 欠乏症と自然型 VD 製剤の未発売

子どもに多くのクル病が発症していますので、成人女性、特に妊婦にも VD 欠乏症があつて当然と思います。我が国で使用できる VD 製剤は、活性型 VD 製剤のみです。1 位に水酸基が結合すると、VD は母体から胎盤を通して、または母乳を介して胎児、新生児には移行しません。妊婦の VD 欠乏は、妊娠中毒症、流産、子宮内発育不全の頻度を増加させるだけでなく、長期的には、糖尿病、免疫異常を引き起こします。欧米では、このような場合、自然型 VD を投与します。現在、我が国では妊婦に VD 欠乏症が見つかって、有料でサプリメントを購入してもらわなければなりません。

● VD 欠乏の診断に必要な 25(OH)D 測定の保険適応

VD 欠乏の診断は血清 25(OH)D の測定です。20 ng/ml (50 nmol/L)以下になると、血清副甲状腺ホルモン (PTH) が上昇することから、この値が正常下限と考えられています。特に、10 ng/ml 以下は、重症欠乏症と言われています。この 25(OH)D の保険適

応は、たった 1 年余り前にやっと認められました。その以前、診断するためには、患者さんの負担または医療者の研究費で測定しなければなりません。

現在、我が国で行われている 25(OH)D 測定方法は、化学発光免疫測定法 (CLPBA) などの免疫測定法です。この場合、交差反応のある代謝産物を量り込んでしまい、正確さに欠けます。欧米では LC-MS/MS による測定法が gold standard として用いられています。しかし、残念ながら我が国では、特定の研究室で測定されているだけです。測定を依頼すると、高額な費用がかかります。

● 問題解決法はあるか

自然型 VD の未発売、正確な 25(OH)D 測定法の未発達と言う大きな問題が存在します。クル病は北海道、東北、日本海沿岸地方に多く、協力して問題を明らかにして、解決しなければなりません。北海道小児内分泌研究会もこの問題に立ち向かうべく研究グループを立ち上げました。環境省主催のエコチル研究及びそれに付随する北海道スタデイの中に、25(OH)D 測定も含まれています。まだ公にはされていませんが、北海道の検体に著しく低値を示す妊婦も居るようです。

VD 受容体は、細胞の増殖、分化に作用し、1 型糖尿病、免疫異常、癌の発症にも関係することが明らかにされています。周産期の VD 代謝には、まだまだ未知の問題が含まれています。LC-MS/MS による 25(OH)D 測定の普及を願って止みません。

● 寄稿～各分野から④

質量分析計の威力

鹿児島大学医歯学総合研究科
名誉教授 佐伯武頼



● 新生児マススクリーニング

本会理事長の山口清次先生からタンデムマスに関する文章を書くようにとのご下命を頂戴いたしました。成人発症 II 型シトルリン血症の病因遺伝子の同定というような分子遺伝学的な課題を追究してきました病態生化学者としての私には荷の重い課題でした。でも、思い起こしますと本疾患の新生児病態である NICCD（新生児肝内胆汁うっ滞症）が発見され、その頻度を福井大学の重松先生がタンデムマスを用いて、約 1/34000 と発表された時、私たちが得ていました本遺伝子のヘテロ接合体頻度、1/67 から計算される疾患頻度（1/17000 人）とかけ離れているので、なぜ、と感じたことを思い出します。しかし、これは NICCD の 40%程度が新生児マススクリーニングで発見され、あとの 60%程度は 6 ヶ月齢ごろに遷延性黄疸で発見されることが分かり、説明できると思いました。しかし、またよく考えますと、その時点から無症状の遺伝子変異のホモ接合体または複合ヘテロ接合体が多数存在することが説明できません。

その後、東北大学の菊池先生が、考案した新しい遺伝子診断法を用いた解析では、東北地方ではヘテロ接合体頻度が 1/40 と発表されていますので、説明できるのかもしれませんが、では、その無症状のホモ接合体の頻度はどの程度かは、まだわかっていません。また、同じ変異を持っていてもこのように症状が違うことを説明する理論はありません。modifier gene の存在を仮定していますが、ま

だまだ未解決の問題です。いずれにしてもこの時、mass spectrometry という方法論を知ったわけですが、多くの疾患を同時に診断できる方法として感銘を受けました。

● metabolomics における

Mass spectrometry

続いて、その威力を感じたのは、病態解析における代謝中間体の検出同定定量でした。最初は、金沢医科大学の久原とみ子先生に GC/MS を用いて解析いただき、さらに LC/MS による metabolomics 解析によりいろいろな情報を得ました。酵素解析法ではこれだけの広範な代謝物の解析は到底不可能なことでした。この解析を始めたころ、徳島文理大学で waters の LC/MS を購入していただき、簡単にアミノ酸分析ができるようになり感激しましたし、その後は、熊本大学でも山村研一先生のご支援で前の同機種を入手し大いに利用しましたし、鹿児島大学に帰ってからはシンガポールのシトリン財団のご支援で同機種を入手して利用しています。ただ、まだまだ十分に利用できていないと反省しきりですが。

● 安定同位体の検出による代謝研究手段としての mass spectrometry

現在に至り、新しい利用法を知り、これから大いに利用しようと考えています。それは同位体の検出です。放射性同位体の利用はどんどん難しくなっています。これに代わって安定同位体の利用が盛んになってきます。これは mass spectrometry ではありませ

んが、ピロリ菌の感染の有無は ^{13}C を含む尿素を服用し、呼気への $^{13}\text{C}\text{-CO}_2$ の排出の有無で診断されています。私も最近この恩恵に浴しました。

これは、一般的に体内の代謝経路の有無の診断に用いられます。東北大学の呉先生は、肝臓におけるフェニルアラニンの代謝とそれへの tetrahydrobiopterin の投与効果をこの方法で証明しています。

体内の glutamate dehydrogenase (GDH) 反応は酵素レベルでは glutamate の合成・分解両方向には働き得ますが、in vivo では glutamate の分解方向に傾いていると Glutamate dehydrogenase 異常症の解析から結論付けられています。しかし、私自身の尿素合成実験でも間違いなく glutamate 合成としても働いていると感じています。最近、in vivo における尿素合成速度を測定する研究が安定同位体を用いて行われています。私たちの ^{15}N -塩化アンモンを用いてマウスの尿素合成速度を測定する試みを始めました。

アンモニアは CPS 1 の作用を介してカルバ

モイルリン酸を経て尿素に取り込まれますが、もし、GDH を介してグルタミン酸になりアスパラギン酸を経て尿素に入る経路もあり、その両経路が働けば、尿素の2つの N, 両方に ^{15}N が取り込まれます。私たちの実験では確かに ^{15}N が1つ入った尿素と2つ入った尿素が形成されていることを確認しました。この事実は、マウス in vivo でアンモニアから glutamate が合成されていることを示唆しています。まだ、これは preliminary な data であるので、さらに確認が必要ですし、ヒトでも確認の必要がありますが、GDH が glutamate 合成方向に働いているかどうか興味あるところです。

この例のように、安定同位体の投与で in vivo で何が起きているか、そのような代謝経路が使われているかが mass spectrometry で解析可能です。今後はこの方面の解析はますます盛んになるものと考えられます。その意味でも今後 mass spectrometry の利用がますます促進されるべきであると考えています。

☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆ 最近のニュース ☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆

山口清次理事長（島根大学小児科特任教授、日本マスキニング学会理事長）が、今年8月に開催された第16回アジア太平洋小児科学会（インドネシア・バリ島）において、アジアにおける新生児スクリーニングの普及への功績に対し「Outstanding Asian Pediatrician Award（アジアに貢献した小児科医アワード）」が授与されました。

おめでとうございます。



アジア太平洋小児科学会（2018年8月、インドネシア・バリ島）での受賞風景

外部精度管理の状況

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 30 年度外部精度管理試験実施状況

今年度前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。

第 1 回技能試験 (Proficiency Test; PT)

5 月 14 日 37 施設へ試験検体を発送
1 施設・1 項目 (C5-OH) について、
陽性検体が「正常」と判定されていました。

第 2 回技能試験

7 月 23 日 37 施設へ試験検体を発送
1 施設・1 項目 (CPT2 の指標) について、
陽性検体が「正常」と判定されていました。

前号でお伝えした通り、これら 2 回の PT では、すべての対象疾患用の陽性血液濾紙検体 (計 17 枚) を送付し、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いただきました。個々の指標項目について、陽性検体は 17 枚中の 1 枚であり、他の 16 枚には、試験検体作製に使用した血液に由来する指標物質が「正常レベル」の濃度で含まれていることとなります。今年度は、これらの測定値を集めて変動係数 (CV) を評価する方式を新たに実施しました。これは、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 を補うことを目的としています。

アミノ酸の CV 分布はいずれも良好でしたが、有機酸系アシルカルニチンでは C5-DC で CV が高くなる傾向が見られました。脂肪酸系アシルカルニチンでは、C16-OH, C14, C14:1 で CV の高い検査施設がやや多くなっていました。

この評価法は QC を実施していないガラクトース血症・先天性甲状腺機能低下症・先天性副腎皮質過形成の指標についても試みたところ、ガラクトースの測定値が不安定な検査施設が散見されましたが、TSH・17-OHP は良好でした。

QC：これまで各指標を 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。今年度第 3 四半期に実施する試験では「5 回測定×5 日間」で測定していただき、日間変動・日内変動とも評価する方針です。これに合わせて、専用サーバーシステムにも必要な変更を加えました。

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。

● マスクリーニング最近の話題-①

成人期のフェニルケトン尿症の生活実態調査：
長期フォローの重要性

島根大学医学部小児科
特任教授 山口清次



新生児マススクリーニング (NBS) の代表的な病気であるフェニルケトン尿症 (PKU) の成人後の生活実態には不明な点が少なくありません。そこで、島根大学と母子愛育会で生活実態について調査したので、結果の一部を紹介します。

成人後に特殊ミルクをオーダーした 20 歳以上の患者 85 人の方について、主治医 31 名を対象にアンケート調査しました。回収率は 100% でした。

この結果から分かったことを以下に上げてみます (下表参照)。①NBS 開始後は開始前に比べて心身障害が著しく減少し、NBS の効果は明らかでした。②NBS 開始後でも最初の 4 年間に発見された方の予後は良くありませんでした。初期は治療基準が甘くまた成人したら治療が必要ないと考える小児科医も多かった可能性があります。治療基準は厳しく守る必要があることを示しています。③成人後に治療を中断した場合、知的障害よりも精神症状が出る傾向があることもわかりました。④就学状況：高校以上の方は、NBS 開始前の群では 16 人中

4 人 (25%)、NBS 開始後では 56 人中 49 人 (88%) でした。⑤就労可能な人：77 人中 70 人でした (就労不可の 7 人はすべて NBS 開始前の人)。⑥男女比：男性 26：女性 59 と男女差がありました。女性はマターナル PKU の事もあり成人後も通院される方が多いと推測されます。裏を返せば、男性患者は相当数が成人後に通院しなくなった人がいるのではないかと、という危惧があります。⑦その他：PKU が難病指定されてから、通院を再開したという人もいました。このことは成人後の公的支援は予後を改善することを示しています。

成人期 PKU 患者の調査によって、いくつかのことが明らかになりました。成人後も厳重に治療を続ければ正常と変わらぬ生活が可能なこと、成人後に治療を中断すると精神症状が出る可能性のあること、小児期に正常に発達したと安心してはならないことなどが挙げられます。これらの事は患者の成人後のフォローで初めて分かったことです。NBS で発見された患者の成人期も含めた「長期追跡体制」の重要性を示しています。

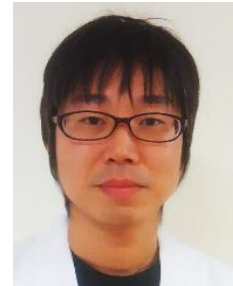
	出生年	現在年齢	症例数	重症心身障害	境界精神*	正常範囲
開始前	1977年以前	39才～	16	6	5	5 (31%)
開始後	1977～1996年	20～38	69	1	8	60 (87%)
	(開始直後) 1977～1982年	35～38	14	1	6	7 (50%)
	(開始以後) 1982～1996年	20～34	55	0	2	53 (96%)

成人PKUの神経予後 (*境界精神：軽い知的障害または精神障害)

● マスクリーニング最近の話題-②

CPT2 欠損症のガイドライン、診療情報提供用 試料の作成

島根大学医学部小児科
助教 山田 健治



● CPT2 欠損症の最近の話題

CPT2 (カルニチン・パルミトイル・トランスフェラーゼ 2) 欠損症が本年 4 月から新生児タンデムマススクリーニング (NBS) の 1 次対象疾患になりました。つまり、これから生まれてくる CPT2 欠損症の赤ちゃんは症状が出る前に診断できる、ということの意味します。

その経緯は前号 (2018 年 5 月号) でも但馬剛先生が書かれています。CPT2 欠損症は赤ちゃんの頃に診断しないと、最初の発作で死んでしまう可能性があるためだと僕は考えています。下表の通り、CPT2 欠損症による突然死は他の先天代謝異常症と比べても多いです。さらに NBS で CPT2 欠損症と診断されていたにも関わらず急性発作で亡くなるお子さんもいらっしゃる事が分かりました。

表. 日本での CPT2 欠損症による突然死症例

年齢	発症契機	臨床経過
2d	哺乳不良	突然の心停止
6m	上気道炎	帰宅後、突然死
8m	手足口病	低血糖、不整脈、突然死
9m	ｲﾝﾌﾙｴﾝザ	帰宅後、突然死
11m	発熱、嘔吐	帰宅後翌日に突然死
1y1m	上気道炎	詳細不明
1y1m	胃腸炎	帰宅後、突然死
1y1m	上気道炎	詳細不明
1y3m	上気道炎	NBS 発見例。退院翌日に突然死
1y5m	嘔吐下痢	けいれん、多臓器不全
2y5m	胃腸炎	NBS 発見例。受診後、突然死
18y	徹夜登山	筋強直発作、腎不全

● CPT2 欠損症の診療ガイドライン

従来の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にも CPT2 欠損症はあるので

すが、CPT1 欠損症と纏められています。CPT1 欠損症と CPT2 欠損症は名前こそよく似ていますが、治療内容や症状は異なります。また、上記のように CPT2 欠損症は突然死を来しやすいため、特別な対応が必要だと考えられています。そのため、新しい診療ガイドラインでは単独項目として CPT2 欠損症が記載されます。その詳細について、ここでは触れられませんが、診断後の突然死を予防するためには、体調不良の際にはすぐにブドウ糖輸液を行うといった慎重な管理が必要なことを記載する予定です。

● 主治医向け並びに患者・家族向けの情報提供パンフレットの作成

ガイドラインではエビデンス (論文に記載されている内容) が中心になりますが、それだけでは実際に患者さんを診療している医師が現場で対応に困ることもあります。特に CPT2 欠損症は、多くの小児科医師が知らない或いは診療経験がないため、もっと踏み込んだ情報提供が必要であると考えました。そこで、但馬先生の班研究の協力の下、僕らが実際に経験したことや、気をつけている点など、ガイドラインには盛り込みづらい事を纏めて、主治医に情報提供するためのリーフレットを作成しました (<http://nrchd.ncchd.go.jp/massscreening/original/mainpage.html>)。また、診断後に患者さんやその家族に読んで頂くパンフレットも並行して作成しています。こちらは患者家族会の方などに協力をお願いして、診断直後の心理状態に配慮しながら、病気の分かりやすい説明や、困ったときの Q&A なども盛り込んでいく予定です。NBS の対象疾患は全て希少疾患なので、このような情報提供用の資料を CPT2 欠損症以外でも作っていただけると考えています。

● マスクリーニング最近の話題-③

先天性甲状腺機能低下症

帝京大学ちば総合医療センター小児科
病院教授 南谷 幹史



● 先天性甲状腺機能低下症とは

甲状腺ホルモンは胎児期、新生児期、乳児早期の神経発達や成長に不可欠なホルモンです。先天性甲状腺機能低下症は生まれつきの甲状腺ホルモンの作用不足により、知能障害や成長障害をきたす病気ですが、早期発見、早期治療により予防することができます。

● 原発性先天性甲状腺機能低下症の原因

甲状腺ホルモン (FT3、FT4) は脳下垂体から分泌される甲状腺刺激ホルモン(TSH)により刺激・調節され、甲状腺から分泌されます。原因によって表のように分類されます。

近年、遺伝子診断によって責任遺伝子が20個以上判明していますが、遺伝子変異が見つかるケースは20%程度です。

表 1. 先天性甲状腺機能低下症の分類

1. 中枢性甲状腺機能低下症
2. 甲状腺性甲状腺機能低下症
2-1. 甲状腺形成異常
2-2. 甲状腺ホルモン合成障害
3. その他

● 先天性甲状腺機能低下症スクリーニング方法と中枢性甲状腺機能低下症

甲状腺性甲状腺機能低下症ではFT3、FT4が作れないため、TSHが高値となります。一方、中枢性甲状腺機能低下症ではTSHが作れないため、TSHは上昇しません。従って、TSH高値を指標とした新生児スクリーニングでは中

枢性甲状腺機能低下症を発見することはできません。発症頻度を考慮して、ほとんどの自治体では新生児マスクリーニングにおいてTSHのみを測定しています。

スクリーニング体制は自治体によって異なり、陽性基準値に応じて、精密検査、ろ紙血の再検査を受けて頂きます。

● 発症頻度

先天性甲状腺機能低下症の発症率は全世界的に上昇しています(1:3500から1:1714)。その原因として、①本症の発症率が高い低出生体重児の出生割合の増加、②スクリーニング検査におけるTSH陽性基準値の引き下げにより軽症例が多く診断されていることが挙げられます。

● 診断

臨床症状、血液検査(TSH値、FT4値)、膝レントゲン写真(大腿骨遠位端骨核)、甲状腺超音波検査から総合的に診断します。

学童期に一旦休薬して、精密検査(血液検査、超音波検査、核医学検査)を行い、病型を確定します。

● 治療

チラーヂンS®散(100 μ g/g)(レボチロキシンナトリウム、LT4)で治療します。血清FT4値に基づいた重症度に則って処方量は異なります。大豆乳、鉄剤、カルシウム、胃薬はLT4の吸収を妨げるので注意しましょう。予防接種、感冒時などでは特別な注意は不要です。



● マスクリーニング現場の状況-①

富山県における新生児マススクリーニングの 精度保証体制



富山県衛生研究所
日本マススクリーニング学会技術部会理事
九 曜 雅 子



● 精度保証

新生児マススクリーニング（NBS）は、一般の臨床検査と異なり、新生児の時期のたった1回の検査で確実に疾患を見つけて、専門の医療機関で治療が受けられるようにしなければなりません。そのためには、NBSの関連機関である採血医療機関、検査機関、精密検査・治療医療機関、それに実施主体である自治体が連携した体制の構築が必要であり、その体制の中で、採血の段階からフォローアップまでの総合的な精度管理を行うことが、「精度保証」となります。

● 新生児マススクリーニング検査施設基準、 タンデムマス・スクリーニング検査施設基準に おける精度保証体制

日本マススクリーニング学会（以下、学会）では、NBSが適切に実施されるための検査施設基準を制定しています。それには、検査を実施する施設においては内部監査システムと組織内の責任体制が明確化され、検査前、検査時、検査後における次のような精度保証体制が確立されていることとなっています。

① 検査前の精度保証体制

- ・医療機関での採血から、検査機関での検体受付までの間の適切な対応
- ・適切な検査と判定ができる検体の確保

② 検査時の精度保証体制

- ・適切な検体の前処理
- ・機器の保守、試薬の品質管理の実施
- ・学会が推奨する内部精度管理の実施

- ・第3者機関が実施する外部精度評価プログラムへの参加

③ 検査後の精度保証体制

- ・適切な判定、迅速な結果の報告
- ・再採血が必要となった例の確実な再検査の実施
- ・精密検査が必要となった例の精密検査医療機関の受診確認、診断結果の把握
- ・患者と診断された例の治療方針や予後について追跡調査の実施
- ・短期・長期のフォローアップ情報の把握

● 富山県における精度保証体制

本県では、タンデムマス法導入の際に、『先天性代謝異常等検査事業マニュアル』を作成しました。これには、NBSの関連機関の役割が明記され、それぞれの役割のもとに連携したNBS体制を構築しました。その中での精度保証の取り組みについて図に示しました。その一部を紹介します。

まず、検査前の精度保証体制です。当所には、採血医療機関から検体とともに検査申込書が届きます。それに記載されている検体の属性データを検査台帳に入力する際には、ダブルチェックを行うことになっています。検体に記載されている母名、児の生年月日、性別等のデータと検査申込書データとで齟齬がある場合には、採血医療機関に問い合わせます。ここでの誤りは、検査、検査後の結果報告、フォローアップまでの全過程での誤りとなるためです。また、写真

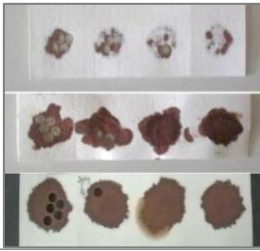


写真 採血状態のよくない紙
 上:血液が裏までしみこんでいない
 中:重ねぬり
 下:血液部分に液体付着跡

に示したような採血状態が良くない紙が届くことがあります。このような紙では、検査用にパンチする部位によって測定値にばらつきが認められることがあります。特に重ねぬり

の場合(写真・中)では、20%以上も測定値が乖離することがあります。その場合、異常と判定されて再採血が必要となることがありますが、ほとんどがいわゆる偽陽性であり、本来なら再採血の必要のない検体です。このような採血状態の良くない検体が多い採血医療機関に対しては、本県先天性代謝異常等検査事業部会で作成した『新生児マススクリーニングにおける採血方法及び検体の取り扱い方についての注意点』のパンフレットを送り、注意喚起を行っています。

検査時の精度保証体制については、検査に使用する機器の調整・保守を行い、分析条件をチェックして常に最適な状態で測定できるように

管理しています。さらに、定期的に検体および標準物質の測定値等のチェックを行い、学会技術部会で作成した「一括ヒストグラム作成シート」や「Web解析システム」等を利用した内部精度管理を行っています。また、当然のことながら、技能試験(PT)及び精度試験(QC)による外部精度管理に参加して、定期的に検査の正確度の評価を受けています。

検査後の精度保証体制については、迅速で正確な検査結果の報告はもとより、再採血が必要となった検体が当所に届かない場合は、採血医療機関に再度連絡することにより、確実に再検査が実施されるようなシステムとなっています。さらに、精密検査が必要となった場合には、精密検査医療機関、精密検査結果を把握するための返信用紙を報告書に添付しています。これにより、これまですべての例で受診精密検査医療機関を把握することができています。

● 最後に

全国のすべてのNBS検査機関が、精度保証体制も含めた検査施設基準に準拠した施設であるべきと考えています。

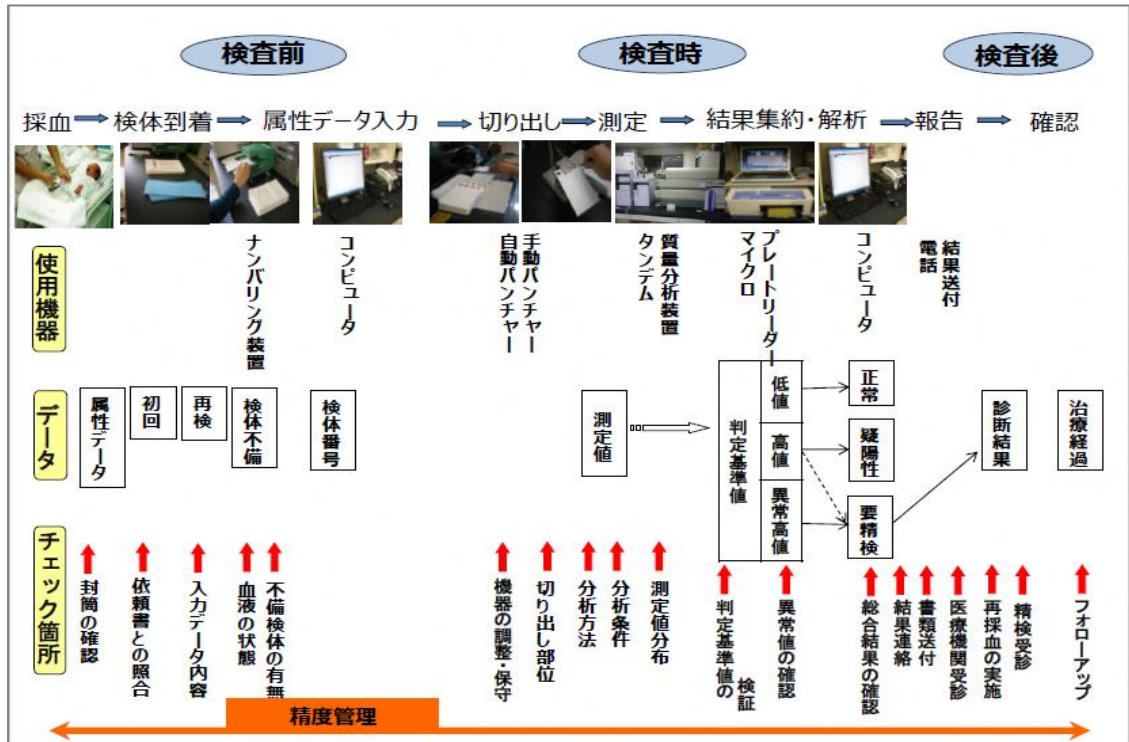


図. 当所における精度保証マトリックス

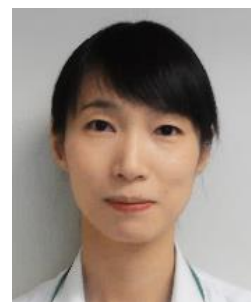


● マスクリーニング現場の状況-②

PKU 患者の妊娠における BH4 の使い方

新潟大学医歯学総合病院小児科（前 埼玉医科大学）

入 月 浩 美



● フェニルケトン尿症とは

フェニルケトン尿症（PKU）は、生まれつきフェニルアラニン水酸化酵素（PAH）の働きが弱いため、血液中のフェニルアラニン（Phe）濃度が高くなります。無治療では、発達遅滞、てんかん、赤毛、特異な尿臭などの症状が出現します。新生児マスクリーニング対象疾患の一つです。治療は、低タンパク食による Phe 摂取制限に治療用特殊ミルクを組み合わせた栄養療法が中心となりますが、テトラヒドロbioプテリン（BH4）反応性の患者は薬物療法も可能です。

● PKU 患者と妊娠

挙児希望のある PKU 患者では、妊娠前から厳格に血中 Phe 濃度をコントロールしなければなりません。その理由は、妊娠中の血中 Phe 濃度が高いと、生まれてくる赤ちゃんに、心奇形や小頭症、子宮内発育遅延、出生後の発達遅滞などの影響が生じるからです。しかし、多くの PKU 患者は、成長とともに摂取可能な Phe 量が増加しているため、妊娠時に再び厳しい食事制限を実施することが困難です。実際に、厳しい食事制限に耐えられず、妊娠を諦めてしまった例もあります。

● PKU 患者の妊娠における BH4 の使い方

BH4 は PAH の補酵素として働きます。PKU 患者のうち、BH4・1 週間投与試験にて反応性が認められた場合、治療薬として使用すること

ができます。近年、妊娠期の PKU 患者に対する BH4 の安全性と有効性が海外で報告されるようになり、国内でも少しずつ症例数が増えてきました。

妊娠期における血中 Phe 濃度の目標維持範囲は 2~6 mg/dl です。妊娠後にコントロールするのではなく、受胎前からその範囲内に収まるようにしなくてはなりません。そのため、月経周期に合わせて BH4 を使用する場合は、予測排卵日の約 1 週間前から BH4 内服を開始します。BH4 は、最大で 1 日 20 mg/kg まで使用可能です。BH4 を最大量投与しても血中 Phe 濃度を基準範囲内まで下げることが困難な場合は栄養療法も併用しますが、BH4 非使用時よりも緩やかな食事制限でコントロールできるため、患者の負担は大きく軽減されます。さらに、BH4 使用群では非使用群に比べてタンパク質摂取量を増やすことができるため、栄養状態が改善して良好な胎児発育が得られる可能性があります。実際に、私たちが担当した PKU 患者は、緩やかな食事療法と BH4 20 mg/kg/日の内服を継続して妊娠期を過ごし、元気な赤ちゃんを出産しました。全妊娠期間中の平均血中 Phe 濃度は 3.01 mg/dl で、BH4 治療に伴う有害事象はありませんでした。

本治療が今後さらに広まり、妊娠期の PKU 患者にとって有効な選択肢の一つとなることを期待します。



● 各地区的新生児マススクリーニングの状況-①

秋田県における新生児マススクリーニングの現状

秋田大学大学院医学系研究科小児科学講座
教授 高橋 勉



● 秋田県について

秋田県は、青森・岩手・宮城・山形と県境を有し、日本海には男鹿半島が鼻のように突き出し、全体はヒトの顔を左方から見たような地形をしています。北には十和田湖、中央には田沢湖と神秘の湖を湛え、雪を冠した奥羽山脈から流れる米代川、雄物川、子吉川がつくる広大かつ滋養な盆地と平野は、秋田米をはじめとする農産物とその加工品（日本酒も）の宝庫を成します。秋田県は東京・千葉・埼玉3県と同一面積ながら人口約100万人で、全国の地方のトレンド同様、少子高齢化と人口減少が進んでいます。出生数も減少しており、平成29年は5,396人でした。

直近の出来事ですが、第100回夏の甲子園高校野球選手権記念大会で、決勝まで闘った金足農業高校野球部が、県民皆に「感動と勇気」を与えてくれたことは、近年の県内重大トピックの一つとなりました。

● マススクリーニング体制について

秋田県は平成25年8月より新体制によりタンデムマス検査を開始しました。新体制は岩手県予防医学協会を検査実施施設とした岩手県と秋田県を一体としたシステムとなりました。これにより東北地方は、岩手県予防医学協会（岩手県・秋田県）、宮城県公衆衛生協会（青森県・宮城県・仙台市・山形県）、福島県保健衛生協会（福島県）の3検査実施施設による体制と

なりました。

岩手県と秋田県では各県の専門委員による先天代謝異常検査等専門部会を共同で年1回、盛岡市で開催しています。また、主に検査施設から発する情報を共有する通信体制も設置され運用されています。それぞれの県ではコンサルタント医が指名されており、検査施設を中心とした連絡体制も作られました。以上の体制によって、平成30年で6年目の体制稼働となります。重要事項として、追跡調査も実施しています（秋田県追跡調査回答率、2013年100%、2014年92.6%、2015年90.5%、2016年93.6%）。

● タンデムマス検査の実際

秋田県のタンデムマス検査は全22疾患（二次対象疾患を含む）を対象としました。検査実施数は、2013年4,696名（8月開始）、2014年7,177名（出生数5,998名）、2015年6,966名（出生数5,861名）、2016年6,647名（出生数5,666名）で、約15%が里帰り出産に対する検査であることも特徴の一つです。タンデムマス検査で秋田県では平成27年度は精査なし、平成28年度は精査2名で1名が確定診断（PKU）でした。

● 最後に

今後、現体制の維持更新や全国規模の情報へのアクセス、また検査体制や診療提供など人材育成なども課題として各機関施設とよく連携していきたいと思えます。



● 各地区の新生児マススクリーニングの状況-②

栃木県における新生児マススクリーニングの現状

自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科
教授 田島敏広



● 栃木県の紹介

栃木県は関東地方北部に位置し、東は茨城県、西は群馬県、南は茨城、埼玉、群馬の三県、北は福島県に接する内陸県で、首都東京の北方 60 キロメートルから 160 キロメートルの位置にあります。栃木県の人口は 1,961,963 人（平成 29 年 10 月 1 日現在、平成 27 年の国勢調査では全国第 18 位）、一方、東西約 84 キロメートル、南北約 98 キロメートルに及ぶ栃木県の面積は 6,408.09 平方キロメートル（全国第 20 位）で、関東地方では最大です。県内には 14 市 11 町がありますが村はありません。

● 栃木県でのタンデムマス・スクリーニング

栃木県でのタンデムマス・スクリーニングは平成 24 年 10 月(2012 年)より開始されています。スクリーニング陽性者については県内のいくつかの精査医療機関に紹介となり、迅速に精査、管理、治療が行われるシステムとなっています。

表に現在までの実績を示します。今後も新生児マススクリーニングの継続、維持、発展への取り組みが続いて行きます。

【栃木県の新生児マススクリーニング】

年度	初回検体数	精査数 アミノ酸	精査数 有機酸	精査数 脂肪酸	精査数 CH*	精査数 CAH**	精査数 Gal#
2013	16,654	1	0	1	8	5	4
2014	16,878	1	3	1	7	4	0
2015	16,479	2	1	1	10	7	0
2016	16,002	0	1	0	9	10	3

*先天性甲状腺機能低下症、**先天性副腎過形成症、#ガラクトース血症

現在のところ 2013 年から 2016 年までに確定診断となったのは、プロピオン酸血症 1 例、メチルマロン酸血症 1 例、CH 7 例、CAH 6 例、ガラクトース血症 2 例です。

各地区の新生児マススクリーニングの状況-③

福岡県における新生児マススクリーニングの現状

福岡大学医学部小児科
主任教授 廣瀬 伸一



● 福岡県の人口動態

福岡県の2018年1月1日時点での人口は5,130,773人です。前年より4,384人増加しており、全国でも数少ない人口増加県です。この増加は、前年比14,116人増という全国一の人口増加市区である福岡市に依るところが大きくて、他の地区では人口減少があるのも事実です。このため、昨今の出生率減少により、福岡市の出生数でさえも横ばいで、福岡県全体の出生数も少しずつ減少しています。

● タンデムマス・スクリーニングの現状

福岡県には、政令指定都市の福岡市、北九州市と、その他の地区の三行政区に分かれています。新生児スクリーニングも各行政単位で行われますが、検査はいずれも実績のあるKMバイオロジクス株式会社（旧化血研）に委託しています。タンデムマスが始まった2013年度から2017年度までで、福岡市72,592名、北九州市46,390名、その他の地区で110,705名、福岡全体で229,687名の新

生児が受検しました。この内、陽性者の診断が進んでいる2013～2015年度の受検者は140,261名で、診断確定者は今のところ14名です。（表）

● ライソゾーム病のスクリーニング

2014年7月から、行政、産科医会、熊本大学小児科の協力を得て、ライソゾーム病のうちファブリー病とポンペ病の有料のスクリーニングをNPO IBUKI主導で実施しています

(<http://www.npoibuki.jp/> QRコード参照)。現在県内の産科施設の99%が参加し、出生児の94%が受検しています。



2018年10月末までで105,730名が受検し、遺伝子解析でファブリー病と確定した8名が発見されています。ライソゾーム病も、極めて稀ではないことから、2019年4月から、ゴーシェ病、ムコ多糖症I型、II型を加えて早期治療が有効な5種類のライソゾーム病の有料スクリーニングを実施する予定です。

2013～2015年度 3年間のタンデムマス・スクリーニングでの診断確定者数

分類	診断名	発見数	合計
有機酸代謝異常症	プロピオン酸血症	1	4
	メチルマロン酸血症 (cblC型の1例を含む)	3	
脂肪酸代謝異常症	極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症	2	7
	カルニチントランスポーター異常症	4	
	三頭酵素欠損症	1	
アミノ酸代謝異常症	メープルシロップ尿症	1	3
	ホモシスチン尿症 I 型	2	
合計		14	

発見頻度：1/10,019 (14/140,261名) 今後の追跡調査で変わる可能性あり

● 治療・食事療法(支援)の現場から-①

フェニルケトン尿症 (PKU) の食事療法

北海道医療センター栄養管理室
管理栄養士 村田 明子



● PKUの食事について

PKUは厳しいたんぱく質制限が必要な病気のひとつです。正確にはたんぱく質を構成しているアミノ酸のひとつ、フェニルアラニンの制限なのですが、食品中のたんぱく質には必ずフェニルアラニンが含まれていて、結果的には、食品から摂取するたんぱく質の量を制限することになります。個々の制限にもよりますが、肉、魚、卵、大豆製品、乳製品などのたんぱく質食品はほとんど食べられず、ご飯やパンなども治療用に作られた低たんぱく質食品を取り入れ、それに加えてフェニルアラニン除去ミルクで必要なたんぱく質を摂取していくことがPKUの食事療法の根本となります。

● PKUの教育入院

食事等の自己管理を目指して、PKUの患者さんに対して教育入院を行うことがあります。給食も教育の一つであると考え、フェニルアラニン制限食を調理師が作って提供します。できる限り同室の子どもたちと同じメニューの提供を心がけ、食材の量やフェニルアラニンの量を目で見て、食べて、体感してもらい、退院してからの食事の参考にしてもらっています。



↑低タンパクスパゲティと低タンパク中華丼

調理に興味湧くようになった中学生の患者さんには、教育入院の間に、自身でフェニルアラニン制限食の献立を考えてもらい、その献立

に基づき調理実習を行いました。今まで食事管理は主に保護者だった患者さんが、制限食を自分で考え、自分で作ったということは、大きな自信になったようでした。



↑調理実習の風景

● レシピの考案

フェニルアラニン除去ミルクの他に、フェニルアラニン無添加のアミノ酸粉末を治療の中で使用することがあります。ミルクと一緒に飲む場合が多いのですが、この粉末はアミノ酸独特の苦味があり、ミルクに混ぜると飲めなくなってしまうことがありました。ご飯に混ぜて摂取する案があがりましたが、それでも食べにくく、色々試行錯誤した結果、パンケーキに混ぜてみたところ、大成功！苦味をうまくごまかせ、患者さんも苦痛なく摂取できました。

A-1 パンケーキ

☆1枚当たり 235kcal、たんぱく質：3.8g、Phe：7mg




材料 (1枚分) と作り方

- ・でんぷんホットケーキミックス・・・50g
- ・A-1 パウダー・・・・・・・・・・・・4g
- ・サラダ油・・・・・・・・・・・・4g
- ・水・・・・・・・・・・・・40g
- ・サラダ油 (焼く用)・・・・・・・・・・適量

- ①材料を泡だて器でよく混ぜる。
- ②フライパンに油をひいてタネを入れる。
(この時、フタをするとふくら)
- ③表面がぷつぷつしてきたらひっくり返してさらに2～3分焼く
(この時もフタをするとふくら)
- ④お好みでメープルシロップやはちみつをかけて完成。

☆アレンジレシピ☆

- ・生地の中につぶしたバナナを入れて。
- ・千切りキャベツを加えてお好み焼き風に。

この患者さんは、パンケーキを毎日おやつ代わりに食べることになりました。その他にもお弁当に彩りを加えたいけど卵が使えない、といった悩みをもったお母さんには、南瓜を使用した卵風料理を紹介しました。食事の質を高めたい一心で低たんぱくレシピを日々考案しています。



↑フレンチトースト風
材料：低たんぱくパン、南瓜、
Phe 除去ミルク (Phe17mg)



↑厚焼き玉子風
材料：南瓜、低たんぱく小麦粉、
Phe 除去ミルク (1 切 Phe9.8mg)

● 野菜と上手に付き合う

管理栄養士の立場から、PKU の患者さんには野菜を好きになってほしいと思っています。たんぱく質が少ない食品というと、野菜や果物、いも類、砂糖類、油脂類などが挙げられます。野菜が嫌いだと、食事は主食のみなど単品に偏ってしまい、満足感を得ることが難しくなってしまいます。その結果、ラムネやジュースなどの間食が過剰になり、その習慣が長期に及ぶと、肥満や生活習慣病を引き起こしてしまうことがあります。実際に、成人の PKU 患者さんで糖尿病を発症してしまった方もいます。PKU の食事療法に加えて、糖尿病の食事療法となると、更に食事の幅が狭くなり、継続が難しくなってしまいます。そういった事態を防ぐためにも、たんぱく質制限だけでなく、野菜料理に親しむ

ことにも幼少期から重きを置き、栄養相談を実施しています。



↑PKU (3 歳女兒) の母が作った食事の一例
かぼちゃ春巻き(低たんぱく小麦粉使用)、
キノコソテー、肉じゃが、野菜、フルーツ

● 成人 PKU の食事療法

PKU が難病指定となり、治療を中断していた成人の PKU 患者さんに関わることが増えてきました。食事療法も中止していた場合、血清フェニルアラニン値はかなり高くなってしまっている方が多い印象にあります。中には妊娠・出産を考え始めた方もいます。妊娠時には Phe の厳格なコントロールが必要なので、中止していた食事療法を再開するのですが、いったん普通食を食べていた方が再びフェニルアラニン制限食で生活していくことは、なかなか厳しい現状にあります。

食事療法を中止してしまう理由の一つに、治療用の低たんぱく質食品が高価であることが挙げられます。例えば主食になる低たんぱく質のお米ですが、1kg で 1500 円以上、市販のお米と比べると 3~4 倍以上のお値段になります。他にも低たんぱく質の麺類やパンなどもありますが、どれもやはり高価です。厳密な食事療法を実現させるためには、この低たんぱく質食品なしでは不可能なのですが、「買うお金がない。」と言われてしまうこともしばしばあります。医療費の他に、こういった治療用食品の購入に対する助成があれば・・・と願う日々です。

PKU をはじめ、食事療法を必要とする患者さんが、少しでも食べることへの喜びを感じながら生活していけることを目指して、今後も食事面から支援していきたいと思ひます。



● 治療・食事療法(支援)の現場から②

PKU の治療薬としての PAL (フェニールアラニンアンモニアリアーゼ) に関して

帝京平成大学健康医療スポーツ学部
教授 高柳 正樹



フェニールアラニン (PHE) は人間においてはフェニールアラニン水酸化酵素によりチロジンへ変換され代謝されていきます。植物では PHE をこの PAL により最終的に尿素と馬尿酸に変換して代謝していく経路があります。人間にこの酵素を投与すると PHE は尿素と馬尿酸となり尿中へ排泄され体外に出ていきます。

最近この PAL に長時間作用するようにポリエチレングリコール (PEG) を結合した製剤 (PEG-PAL) が開発され、これを皮下注射で投与する治療法が考案されてきました。

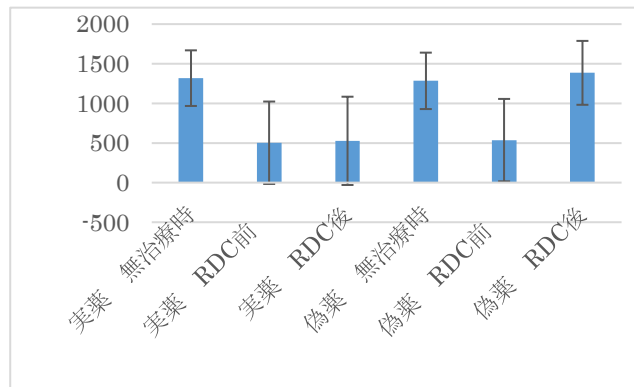
この PEG-PAL の 1 日 1 回の皮下注射でどのくらい血中 PHE が下がるかは 202 名の成人患者で試されており、治療前は平均 $1234 \mu\text{mol/l}$ (18.5mg/dl) ($n=202$) で、41 週間後は平均 $451 \mu\text{mol/l}$ (6.76mg/dl) ($n=170$) に低下すると報告されています。この数値の標準偏差は 519 とかなり広く、全く効果がなかった人も多数含まれていることが分かります。この患者さん達はおおよそ成人のタンパク必要量の 70% を摂取していました。

次にこの PEG-PAL の治療で十分 PHE 値が低下した患者さんを、無作為に本当の薬とニセ薬とに分けて 8 週間経過を見ています。これを無作為振り分け中止試験 (controlled randomized discontinuation trial: RDT) といいます。58 名が実薬、28 名がニセ薬を投与されています。患者さんの協力を得てこの

ようなことをしているのですが、わが国でこのような試験ができるでしょうか。その結果は分かりやすいように図にしました。一目瞭然ですが偽薬の方は無治療時の値に戻っています。つまりこの薬は明らかに PKU の患者さん (成人限定ですが) の血中 PHE 値を低下させる力があることが証明されました。

気になる副作用ですが、この無作為振り分け中止試験ではその発生率は合計すると実薬で 83%、ニセ薬で 93%、重篤な副作用は実薬で 3%、ニセ薬で 4% でした。アレルギー症状は実薬で 39%、ニセ薬で 14% と実薬の方に多く出ました。よくある症状としては関節痛 (14% と 10%)、頭痛 (12% と 24%)、倦怠感 (11% と 10%) でした。

この薬が PKU の治療の一つの選択肢として使えるようになれば、かなり生活の質 (QOL) が改善する患者さんがおられるであろうことは確かかと思えます。しかしその使用にあたっては主治医との密な治療法の検討と慎重な経過観察が必須であると思われます。



● 患者家族からのメッセージ-①

VLCAD 欠損症の私が愛娘を授かって

栗田有沙



私は、VLCAD 欠損症です。

発症は 6 歳の頃、診断確定したのは 15 歳でした。発症してからは、学校の体育や体育祭他いろいろな行事も参加出来ず、いつも見学ばかりでした。発作が出ないために我慢しないといけないと、頭では理解していてもやっぱりみんなと同じことが同じように、当たり前なことが当たり前でできないことがもどかしくもあり、子どもながら周囲から特別な目で見られる事が辛かったです。

私は 2014 年に結婚して、昨年予定帝王切開にて元気な女の子を無事出産しました。昔から病気だから健康な子に比べて常に引け目を感じていた私が、結婚し母親になれたこと、とても幸せな気持ちです。

周りの友達には普通に結婚して出産していききました。私にとっては、それは夢でした。

私の病気は両親からの遺伝です。妊娠出産も昔は反対されていました。もし子供が私と同じ病気だったら、かわいそうだから、と。

そう思う気持ちも理解はできます。なので、私の中でも、いろんな葛藤がありました。確かに病気で大変だったり辛かったりもしたけど、学んだ事も病気だからこそ感じた事もたくさんあってそれがすべてマイナスではありません。病気だからこそ、今の私があると思っています。

幸い、子供はスクリーニング検査で陰性でし

た。元気いっぱい育っています。

育児は大変ですが、それ以上に娘は本当に愛しくて可愛くて仕方ありません。初めての育児、慣れない事がたくさんありますが、夫や家族がいろいろとサポートしてくれ、感謝しています。

VLCAD 欠損症は、症例数自体も少なく、私自身、妊娠出産ができるかやっぱり不安でした。私は、悪阻も軽く、食べ悪阻でした。もし悪阻が酷かったら食べる事がままならず発作を起こしていたのかもしれない。

妊娠中は、一度だけ発作が起きました。安産祈願に行き、張り切って歩いてしまったのが原因かなと思います。発作がお腹の子に何か影響あるのではと心配もしましたが、その後は問題もなく無事に出産までたどり着けました。

今までは、自分の身体のためだけに発作が起きないように気をつけていましたが、これからは娘の為にも、今以上に気をつけていこうと思います。病気だからと我慢してきたことも、諦めてきたことも数えきれないくらいありますが、夢だったママになることを諦めなくてよかったですし、私をママにしてくれた娘にもありがとうの気持ちでいっぱいです。

私の妊娠出産の経験が、いつか同じ病気の人の将来に、ほんの少しでも希望になれたら嬉しいです。

● 患者家族からのメッセージ②

マターナル PKU 患者の経験より

PKU 親の会

田村 史子



● マターナル PKU 出産できる病気

必須アミノ酸代謝異常であるフェニルケトン尿症(PKU)は、マススクリーニングの中でも患者数が比較的多い疾患です。33年前、私は新生児マススクリーニングでPKUと判明し、特殊ミルクと食事制限をすぐに開始、現在に至るまで小児科医、栄養士の皆様のご協力のもと、治療を継続しております。

PKUの中でも重症度の差がありますが、特殊ミルクと食事制限を継続して守れば、就学・就職・結婚・出産を経験することができる疾患となっています。これは一重に、マススクリーニングによる早期発見と早期治療の開始、生涯治療の重要性の教育があったからだと思います。また昨今の治療食の改良やPKUの難病特定疾患の認定もあり、患者自身が治療を続けやすくなりました。

私は、現在2児の母として、充実した毎日を過ごしています。出産を経験した患者の一人として、その体験談を少しご紹介できたらと思います。

● 妊娠期の過ごし方

結婚して子供が欲しいと思ってから、少し緩んでいた食事管理を厳しくし、なんとか目標値がクリアできそうな頃、第1子の妊娠がわかりました。近医で妊娠が確認されると、小児科主治医にすぐ連絡しました。まずは、どこの病院で経過を見ていくか体制を相談しました。主治医のクリニックには産婦人科が併設されていなかったため、私が勤めている私立病院で婦人科医に依頼し、そちらで通常の妊婦健診＋フェニルアラニン値(Phe値)の測定＋栄養士による栄養管理、胎児の検査、分娩までをお願いすることになりました。小児科主治医には検査結果を逐一報告し、何か指示があるときは、それを婦人科医に伝えるようにしました。婦人科医に

はPKUの妊婦を診る経験は全くありませんでしたが、『特殊ミルク情報』や関連の医学論文などを取り寄せて頂き、コントロールの目標値や胎児に起こりうる影響などを理解してもらい、それに応じて追加の検査や指導をしてもらいました。

特に私の場合は、栄養管理が重要でした。Phe値を下げることについては、ある程度自分の経験で叶えることができたのですが、食事内容を栄養士に見せたところ、カロリーやビタミンが全く足りておらず、いかにPheを下げつつ、妊婦として必要な栄養を取るかのアドバイスが不可欠でした。担当の栄養士もPKU患者の経験はありませんでしたが、腎臓疾患がある方の妊娠管理などは経験があり、低たんぱくの治療食などの知識があり助かりました。

● マターナル PKU で困ること

私は就職先が総合病院ということでラッキーでしたが、世間で分娩ができる病院が減っている中、栄養士や婦人科医、小児科専門医の連携がとれる病院を探すのは大変なことだと思います。また、普段よりアミノ酸検査が頻回になり、特殊ミルクや治療食が増えた影響で、医療費が高額になりました。難病特定疾患の医療券は持っていましたが、婦人科医のもとでやる種々の検査は、対象の病院ではないので医療券は使えませんでした。医療制度上、制約があることは想像できますが、患者としては病院探しと医療費に関することが不安になることだと思います。

これから妊娠の望む患者に、どのような病院なら診てもらえるのか、誰にきいたら教えてもらえるのか、どういう制度を利用したら医療費をおさえられるのか、どのくらいの費用がかかるのか、などの情報が全国的にアクセスできる体制になると、より安心だなと思います。

■■■■■■■■■■ 訃 報 ■■■■■■■■■■



北川 照男 先生

(2017年12月18日ご逝去 享年92歳)

小児科医。日本の新生児スクリーニングの基礎を築き、その普及に多大な貢献をされました。また恩賜財団母子愛育会特殊ミルク開発委員長として、治療法開発・向上にも尽力されました。

【ご略歴】

1950年東京慈恵会医科大学卒業、米国ウィスコンシン州立大学及び米国タフト大学に留学され、1966年より東京慈恵会医科大学助教授、1971年より日本大学小児科教授、1993年国際学院埼玉短期大学教授、1997年から東京都予防医学協会理事長に就任されました。1994年から日本大学名誉教授の他、日本先天代謝異常学会理事長、日本小児腎臓病学会理事長などを歴任されました。

【受賞歴】

紫綬褒章受章 (1992年4月)
勲三等瑞宝章受章 (1997年11月)
日本マススクリーニング学会特別功労者表彰 (2015年8月)

■■■■■■■■■■ 訃 報 ■■■■■■■■■■



成瀬 浩 先生

(2018年3月16日ご逝去 享年90歳)

児童精神科医。小児の知的障害の発生予防のため、米国でガスリー法が開発された当初から、わが国の新生児スクリーニング事業開始に尽力されました。さらに国内外のマススクリーニングの普及・発展に多大の貢献をされました。

【ご略歴】

1952年東京大学医学部卒業、同大学精神神経科に入局。1963年から米国コロンビア大学精神医学研究所に留学され、わが国にガスリー法を導入されました。1966年より国立精神神経センター心身障害研究部長、1988年杏林大学教授、2004年より日本公衆衛生協会マススクリーニング精度管理センター長などを歴任されました。

【受賞歴】

国際新生児スクリーニング学会 (ISNS) 第1回ガスリー賞 (1996年)
日本マススクリーニング学会特別功労者表彰 (2015年8月)

編集後記

11月に入り、早くも一年を、同時に「平成」を振り返る季節となりました。
どんな一年をお過ごしでしたでしょうか？

今年は関西、北海道での大地震、豪雨、台風、記録的な猛暑と大災害が続いた年でした。被災された皆様にお見舞い申し上げます。

寒さ向かう折、特に病気や高齢で不安をかかえていらっしゃる方々への支援が気がかりです。微力ながら、個人的にボランティア活動に参加してみました。

また、時間が経つにつれ、つい忘れがちになってしまう「備え」への心構えを改めて感じるこの頃です。

『タンデムマス通信』の編集に携わるようになり、丸一年が経ちました。

海外在住で病気のお子さんを持つ方が、『タンデムマス通信』をその病気を理解するための貴重な資料とされたことを最近知りました。一般の方にも、スクリーニングの幅広い情報を知っていただける情報誌として、お読みいただけることを願っております。

内容についてのご質問、ご相談、経験談、お子さんの成長記やイラスト等ご要望がありましたら、是非ご意見をお寄せ下さい。

編集部一同お待ちしております。

次号のタンデムマス通信は、来年5月発刊を予定しております。どうぞお楽しみに。

(編集部 A.K.)

伝言板

2019年11月22日(金)・
23日(土)沖縄県で、第46回
日本マススクリーニング学会
学術集会が開催されます。
ぜひご参加下さい。

タンデムマス通信 Vol.9

発行日 2018年11月30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46回

日本マススクリーニング学会 学術集会

～次世代へ すこやかな未来をつなぐ～

2019 11/22(金) ▶ 23(土)

会長 知念 安紹

(琉球大学大学院医学研究科育成医学講座 准教授)

会場 沖縄県市町村自治会館

(〒900-0029 沖縄県那覇市旭町116-37)





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>