

200500401A

厚生労働科学研究費補助金

子ども家庭総合研究事業

わが国の 21 世紀における
新生児マススクリーニングのあり方に関する研究

平成 17 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 山口 清次

平成 18 (2006) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

わが国の21世紀における新生児マススクリーニングのあり方に関する研究 (山口清次)	5
---	---

II. 分担研究報告

1. 新しい新生児マススクリーニング体制に関する研究 (山口清次)	15
1) 新技術による新生児マススクリーニングで発見されうる疾患に関して小児慢性特定疾患治療研究事業を利活用した実態調査	20
榊村智美、加藤忠明、原田正平、重松陽介、山口清次	
2) 稀少遺伝性疾患の追跡調査システム構築の検討	29
松原洋一、青木継稔、大浦敏博、大原 信、小林圭子、 下澤伸行、杉江秀夫、山口清次、辻 一郎、奥山虎之	
3) 2005年に島根大学で診断した有機酸・脂肪酸代謝異常の発症形態と予後の検討	32
長谷川有紀、遠藤 充、小林弘典、山口清次	
4) 高速液体クロマトグラフィを用いた酵素診断法による タンデムマス新生児スクリーニング陽性例の確定診断	37
佐倉伸夫、但馬 剛、小野浩明、西村 裕、中常千代美、渡川美弥子、 柳川順子、久保田美穂、吉井千代子、濱川以行、畑 郁江、重松陽介	
5) 先天性ケトン体代謝異常症の遺伝子診断	43
深尾敏幸	
6) 日本人グルタル酸血症2型(GA2)患者の臨床的・遺伝的特徴	45
四本由郁、長谷川有紀、小林弘典、遠藤 充、山口清次	
7) カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II (CPTII) 酵素欠損症の20例について	48
高柳正樹	
8) 尿メタボローム解析による新生児スクリーニング試験研究と迅速化学診断	52
久原とみ子、大瀬守眞、井上義人、新家敏弘、哲翁正博	
9) GC/MS法による新生児先天代謝異常マススクリーニング試験研究成績	57
吉田一郎、猪口隆洋、青木久美子、田代恭子、稲場美佐、 文森明代、松本かおり、原 千尋、田中正敏	
10) LC/MSによるムコ多糖症マススクリーニング法開発の現状	61
小熊敏弘、戸松俊治、折居忠夫	
11) 遺伝子解析によるムコ多糖症の発症前診断について	63
奥山虎之、折居忠夫	
12) ムコ多糖症の治療と血中・尿中のムコ多糖の変化について	65
田中あけみ、坂口知子、森田麻子、澤田 智	
13) ムコ多糖症が疑われる症例の依頼検体の検索について ー過去3年間(平成15-17年)SRLで実施したー	67
折居忠夫、折居恒治、鈴木康之、田部美穂、藤田 薫	

14) 血液濾紙の研究・技術開発への転用に関する検討 -英国の方策の分析-	69
芳野 信、渡邊順子	
15) タンデムマス質量分析計による新生児マス・スクリーニング -宮城県におけるパイロットスタディの報告-	71
大浦敏博、坂本 修、斉藤郁磨、名古屋裕子、一條敦子、針生敬子、 山本俊夫、遠藤善宏、白石廣行、小林弘典、遠藤 充、長谷川有紀、山口清次	
16) タンデムマス法によるスクリーニング検査の有効性指標に関する推計	74
谷原真一、頼藤貴志	
17) タンデムマス法を用いた新生児マススクリーニングの費用対効果分析の考え方の整理と 文献レビュー	77
大日康史、菅原民枝	
18) タンデムマスによる新生児スクリーニング検査施設基準の検討	87
福士 勝、梅橋豊蔵、山口清次	
2. タンデムマスによるマススクリーニングの効果に関する研究 (重松陽介)	93
1) タンデム質量分析新生児マススクリーニング・パイロットスタディの実績と 新しい分析方法の検討	96
重松陽介、畑 郁江	
2) 札幌市におけるタンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニング経過報告	100
野町祥介、阿部敦子、坂上絵理奈、花井潤師、本間かおり、田上泰子、 太田紀之、福士 勝、藤田晃三、長尾雅悦、窪田 満	
3) 島根で開始したタンデムマスによるパイロットスタディ：2005年度の成績	106
小林弘典、長谷川有紀、遠藤 充、山口清次、重松陽介	
4) タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニング法の検討-第2報-	108
石毛信之、鈴木 健、北川照男、大和田 操、重松陽介、山口清次	
5) 熊本県におけるタンデムマスによるパイロットスタディ状況	113
木脇弘二、田崎隆二、武田聖子、藤田春雄、三淵 浩、中村公俊、 請園なぎさ、遠藤文夫、梅橋豊蔵	
6) 濾紙血を用いたチロシン血症I型マススクリーニング法の検討	115
畑 郁江、重松陽介	
7) アミノ酸分析によるHPLC法とタンデムマス法の相関	118
大竹治美、藤本昭榮、酒本和也、宮城富子、岡野善行、 新宅治夫、山野恒一、長谷 豊、重松陽介	
8) タンデムマスによる非誘導体化アミノ酸測定	123
稲岡一考、中村しのぶ、宮城晶子、畝川謙太郎、入江明美、竹島清美、 宮道 徹、中山雅弘、和田芳直、重松陽介	
3. 現行マススクリーニングの問題解決に関する研究 (原田正平)	131
1) 現行マススクリーニングの問題点の継続的な監視と改善のためのシステムについて	136
原田正平、加藤忠明、掛江直子	
2) 外部精度管理が行われなくなった場合の新生児マススクリーニングでの「見逃し」数の 試算とその社会的費用について	139
原田正平、渡辺倫子、鈴木恵美子、前田昌子、成瀬 浩	

3) フェニルケトン尿症をもつこどもの保険加入状況と問題点 (平成17年度調査)	-----	143
田中祥子、新宅治夫、平田陽一、原田正平		
4) 新生児マススクリーニングで発見されたメープルシロップ尿症の長期追跡	-----	146
大和田 操、青木菊麿		
5) マススクリーニングで発見された先天性甲状腺機能低下症患者の長期的QOL調査	----	149
佐々木 望、佐藤浩一、中村伸枝、掛江直子、原田正平		
6) 採血漏れをきたすような状況の調査結果について	-----	167
梅橋豊蔵、梅橋操子、福士 勝、田崎隆二、藤田春雄、原田正平		
7) わが国のスクリーニング外部精度管理システムへのブラインドサンプル導入の検討	-----	172
鈴木恵美子、渡辺倫子、前田昌子、成瀬 浩、平原史樹、 原田正平、望月孝一、山上祐次、安片恭子		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	175
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	181

I. 総括研究報告書

わが国の 21 世紀における新生児マススクリーニング のあり方に関する研究

主任研究者 山口清次（島根大学医学部教授）

わが国の 21 世紀における新生児マススクリーニングのあり方に関する研究

主任研究者 山口清次（島根大学医学部小児科教授）

研究要旨

新生児マススクリーニングは、乳幼児検診、予防接種と並んで重要な小児保健事業の 3 本柱の一つである。最近開発された新技術の導入を検討すると同時に、現行のスクリーニングで生じている問題点を検討し、効率的な新生児マススクリーニングのあり方について検討した。研究目的を遂行するために以下の 3 つの分担研究課題に分けて研究を進めた。すなわち 1) 新しい新生児マススクリーニング体制に関する研究（山口）、2) タンデムマスによるマススクリーニングの効果に関する研究（重松）、および 3) 現行マススクリーニングの問題解決に関する研究（原田）である。今年度の主な研究成果を以下に示す。

1. 患者の自然歴の調査には、通常アンケート調査のほかに、小児慢性疾患事業の活用、そして患者家族と研究者が目に見える形で情報交換しながら患者を登録し、長期にわたって経過を追跡する新しい形態のシステムの構築などが有用である。

2. 乳幼児期に発症した患者の大部分は新生児期に発見できることがわかった（新生児の血液ろ紙が入手できた 8 例中 7 例は、新生児期に異常が検出できた）。

3. スクリーニングで異常が発見されたとき、確定診断をするために、有機酸代謝異常は GC/MS による有機酸分析が有用であるが、脂肪酸代謝異常では酵素活性測定が必要なことが多い。末梢リンパ球破碎液を試料として HPLC を用いて酵素活性を測定する簡便な方法を確立した。

4. GC/MS による新生児マススクリーニングを試みた 2 つのグループによると、それぞれ約 2 万人、6 万人の新生児をスクリーニングし、それぞれ 14 疾患 19 症例、15 疾患 51 症例を発見した（発見頻度は全体で 1,100 人～1,200 人に 1 人）。タンデムマスと GC/MS の長所を相補的に利用して、精度の高い新生児スクリーニング体制を作るべきであろう。

5. ムコ多糖症の新生児マススクリーニング法としてターボポンプイオンスプレーによる LC-MS/MS を開発した。本症に対する酵素補充療法の効果を高めるためには発症前スクリーニングが不可欠である。

6. タンデムマススクリーニングの費用対効果の検討を開始した。アメリカで行なわれた費用対効果をレビューしたところでは、タンデムマスによるスクリーニングで 5827(736-11419)/QALY という数字が出されており、非常に強い政策的根拠が出されている。日本の現状（ガスリーテスト）との比較も必要になる。平成 18 年度に継続検討予定である。

7. スクリーニング検査施設基準として、3～5 万検体/年以上検査することが望ましい。この他に、十分な教育訓練を受けた技術者、コンサルタント医師との連携、地域の参加、小児科、母子保健部門との密接な連携、定期的精度管理プログラムを受けること、2 次検査、精密検査にまわせる体制のあること、できれば GC/MS、HPLC、アミノ酸分析計なども設備されていることなどがあげられた。

8. 1 件あたりのランニングコスト計算によると、1 検体当たり約 600 円～2,000 円程度（設備、保守、試薬、検査機器、消耗品、人件費等。この他にプラスアルファがあり）と計算された。スケ

ールメリットを考慮して、一検査施設当り年間3万～5万検体分析できることが望ましい。

9. タンデムマスで発見される日本人の発見頻度は1：8,000～9,000と予想される（この5年間に発見された異常26例中20例は無症状で経過中）。

10. タンデムマスによるアミノ酸測定感度は極めて良好であり、少なくとも現行アミノ酸血症3疾患はカバーできることがわかった。

11. タンデムマス検体は誘導体化されているが、非誘導体化検体はコストが安く、偽陽性、偽陰性を少なくできる利点がある。今後検討する価値がある。

12. クレチン症、PKUの長期予後（10年以上）、QOLは良好である。MSUDの予後も予想以上に良好であった。

13. タンデムマスの精度管理は、現在CDC標準検体で検査を受けているが、ブラインドサンプルの検討も必要となる。

14. 採血漏れ、検体搬送漏れなどを経験したことのある検査施設は8割にのぼることがわかった。これらの絶対数は少ないと思われるが、未熟児採血の問題、配送トラブル、検体紛失などの防止対策も考慮すべきである。

タンデムマスは、簡単な1回の検査でより多くの疾患を効率よくスクリーニングできる。しかしスクリーニング事業で重要なことは「ただ見つけただけ」に終わらないことである。現行法では、アミノ酸代謝異常3疾患に限ると全体で年間25名程度が発見されているが、タンデムマスではアミノ酸血症と有機酸・脂肪酸代謝異常が全体で120～150名程度発見されると予想される。わが国でも新技術導入を機に効率的なスクリーニング体制を再構築すべき時に来ている。

A. 分担研究者

山口清次（島根大学医学部小児科）

重松陽介（福井大学医学部看護学科）

原田正平（国立成育医療センター研究所）

B. 研究目的

わが国では昭和52年から、新生児マススクリーニング事業が行なわれ、知的障害の予防に著しい効果をあげてきた。29年が経過した現在、取り巻く環境が変化し事業の見直しも求められている。すなわち少子化によるスケールメリットの低下、新技術の開発、平成13年より自治体単独事業となったことによる精度管理、患者追跡体制などの問題、マススクリーニング対象疾患の拡大に対する社会的要望、および発見された患者が成人になりはじめQOLの問題などが生じている。そこで、現行スクリーニングで生じている諸問題の調査を行い、新技術（タンデムマス）導入について

検討し、スクリーニング体制の見直し等を通じて事業の質的向上と効率化をはかる。

C. 研究方法

21世紀にふさわしい効率的な新生児マススクリーニング体制を検討するために、以下の3つの分担研究を行ない、図1に示すような内容で研究を進めた。

1) 新しい新生児マススクリーニング体制に関する研究（山口）

新生児マススクリーニング事業の効率化をはかるために、新技術の導入とその費用対効果、新しい対象疾患の診療支援体制の整備、検査施設のあり方を検討する。

- 新技術で発見される自然予後の調査
- 診断支援、確定診断体制の検討
- 新しいマススクリーニング関連技術の検討
- スクリーニング対象疾患および診療指針の作成

- e. 費用対効果の検討
- f. スクリーニング施設基準の検討

2) タンデムマスによるマススクリーニングの効果に関する研究(重松)

新生児スクリーニングに普及しつつあるタンデムマスの有効性を明らかにするために、全国数カ所でパイロットスタディーを実施し、新たに発見される疾患の我が国における頻度、現行マススクリーニング(主にアミノ酸血症)との精度の比較、および分析技術の向上を検討した。

3) 現行マススクリーニングの問題解決に関する研究(原田)

新生児スクリーニングの質的レベルの維持と向上をはかるため、現行のマススクリーニング事業で新たに生じた諸問題を調査し、対応指針の作成、精度管理、患者の追跡体制の構築を担当する。

- a. 現行マススクリーニングで生じている問題の調査: 採血漏れをきたすような状況の調査をおこなう。
- b. 現行マススクリーニングの精度管理の実態調査: ブラインドサンプルのパイロットスタディーを実施する。
- c. 現行マススクリーニングで発見された患者の長期的 QOL の調査: クレチン症、アミノ酸代謝異常の長期的 QOL、および社会的問題等を調査した。

D. 研究結果と考察

1) 新しい新生児マススクリーニング体制に関する研究(山口)

a. 新しい対象疾患の自然歴の検討

小児慢性疾患事業の対象疾患のうちタンデムマススクリーニングの対象疾患になる可能性のある9疾患について主治医に対するアンケート調査を行った。有効回答が得られた59例中16例

(27%)がマススクリーニングで発見されたものであった。日常生活に支障なく正常に発達しているのは、マススクリーニング発見例16例中8例(50%)、非スクリーニング例43例中14例(32.6%)であった。

最近は個人情報の守秘を理由に協力が得られなくなっている傾向がある。しかし稀少疾患の治療法向上、スクリーニング効果の検証のためには長期にわたる予後追跡調査は不可欠である。倫理面に配慮しながら、患者家族と研究者が目に見える形で情報交換し登録するシステムを検討した。患者にわかりやすい言葉で最近の医学の進歩を伝える目的で「Legarsi」(イタリア語で絆の意)というニューズレターを発刊して患者から長期の追跡調査に自主的な協力を求める形態を試作した。

全国から有機酸・脂肪酸代謝異常の診断依頼の多い島根大学で、2005年に44例の患者を診断したが、内訳は有機酸代謝異常が33例、脂肪酸代謝異常が11例であった。1才以降に発症した症例は44例中18例(41%)であったが、予後のわかかった15例のうち正常に生活しているのは3例のみであった。乳児期以後に発症した患者のうち新生児マススクリーニングのろ紙が得られた8例中7例はタンデムマスの分析で異常を示した。1例は軽症メチルマロン酸血症であった。のちに発症する患者の大部分が新生児期にタンデムマスで発見できることを確認した。

b. 診断支援、確定診断体制の検討

スクリーニングで異常が発見されたとき、確定診断の必要な場合が多い。末梢リンパ球破碎液を用いて HPLC で酵素活性を測定する簡便な方法を確立した。この方法によってスクリーニングで異常を指摘されたメチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、グルタル酸血症などの有機酸代謝異常と、VLCAD 欠損症2例;また MCAD 欠損症3例などを診断し、偽陽性例との鑑別にも有用なことを証明した。GC/MS 有機酸分析で診断の難しい脂肪酸代謝異常症の酵素診断法は確定診断に貢献する。

またケトン体代謝異常の中には、GC/MS でもタ

ンデムマスでも特異的所見を示さない疾患もあり、臨床的に疑われたとき簡便に遺伝子解析できる体制を用意する必要がある。今年度 HMG-CoA 合成酵素 (HMGs) 欠損症の遺伝子解析体制を確立した。本症は間欠的に起こる低ケトン性低血糖と高 FFA 血症が特徴であるが、正しく診断されれば知的予後は非常に良好であり早期診断が望まれる。今回、臨床的に疑われた 3 例について遺伝子解析を行なったが異常は発見されなかった。

また日本人グルタル酸血症 2 型の臨床的・遺伝的特徴を調査した。本症は、安定期には代謝プロフィールによる化学診断が困難なことも多く、見逃される可能性も少なくない。本症の欠損タンパクは ETFa、ETFb、ETFDH のいずれかである。臨床的には新生児型（新生児期に発症して致死的経過）と、遅発型（乳児期以降に間欠的発作）に大別される。日本人患者 13 例では、新生児型 3 例、遅発型 8 例であった。11 例について行なった遺伝子解析では、ETFa 遺伝子異常 3 例、ETFb 遺伝子異常 4 例、ETFDH 遺伝子異常 4 例であった。新生児型は急性経過をとって死亡するため NICU を含む一般診療の場にも啓蒙してゆく必要がある。

CPT2 欠損症の 20 例の解析をした。臨床的には全身型 11 例（すべて小児期発症）、筋型 5 例、成人例 4 例であった。マススクリーニング発見例は 1 例、家族検索で発見された無症候例が 3 例あった。またインフルエンザ脳症を契機に発見された症例もあり、これらの背景疾患としても念頭におく必要がある。タンデムマスのパイロット研究で発見されることがわかり、発症前に発見できるようになれば発症予防、障害予防に貢献するだろう。

c. 新しいマススクリーニング関連技術の検討

これまでの約 10 年間に、2 つのグループが GC/MS による新生児マススクリーニングを試みている。一つのグループはこれまでに約 2 万人の新生児をスクリーニングし、14 疾患 19 症例を発見した（発見頻度は全体で 1,100 人に 1 人）。もう一つのグループは約 6 万人をスクリーニングし 15 疾患 51 例を発見した（発見頻度 1,200 に 1 人）。GC/MS で発見できるのにタンデムマスで発見の難

しい疾患として、軽症メチルマロン酸血症、2-ケトアジピン酸血症、グリセロール血症、OTC 欠損症、オキソプロリン血症などがあげられる。一方タンデムマスは脂肪酸代謝異常症の発見には有利である。タンデムマスと GC/MS の長所を相補的に利用して、新しい新生児スクリーニング体制を作るべきである。

最近ムコ多糖症を含むリソソーム病の酵素補充療法の研究も急速に発展している。発症前に診断治療を開始しなければ十分な効果を上げることにはできない。現在 MPS 1 型、2 型、6 型の酵素製剤が開発され、近い将来使用可能になるといわれている。新生児マススクリーニング法としてターボポンプイオンスプレーによる LC-MS/MS によって血漿 $10\mu\text{l}$ で、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、ゲルマタン硫酸の一斉分析法を開発した。また酵素補充や骨髄移植などの治療前後の血中尿中ムコ多糖を測定して、評価ができることを確認した。さらにムコ多糖症の遺伝子解析を進め、将来新生児スクリーニング対象疾患となった場合、遺伝相談、出生前診断に対応できる体制に向けて研究を進めた。

d. スクリーニング対象疾患および診療指針の作成

新生児マススクリーニングに使用される血液ろ紙は、新しいスクリーニング技術の開発、医学研究に極めて有用である。しかし、スクリーニング時点では他の目的に使用することは必ずしも契約されていない。今年度英国の例を検討し、わが国でも血液ろ紙の扱いについての指針作りに向けて準備作業を開始した。

今年度パイロット研究の中で発見された 3 症例の精査、治療方針について検討した。第 1 例はメチルクロトニル-CoA カルボキシラーゼ (MCC) 欠損症で、生後 32 日に入院精査した。臨床症状はみられなかったものの、高アンモニア血症 (221) と低カルニチン血症が認められた。治療によって正常な発育発達を続けている。第 2 例は軽症プロピオン酸血症、第 3 例は軽症メチルマロン酸血症であった。無治療で正常に発達している。

今後軽症例の取り扱いについて診療指針の中で検討してゆく必要がある。

e. 費用対効果の検討

今年度（平成 17 年度）公衆衛生・疫学、医療経済学の専門家が加わり、タンデムマスクリーニングの費用対効果の検討を開始した。感度、特異度の評価、介入による予後改善度、およびカットオフの設定のしかたについても検討すべきである。アメリカで行なわれた費用対効果をレビューしたところでは、タンデムマスによるスクリーニングで 5827(736-11419)/QALY という数字が出されており、非常に強い政策的根拠が出されている。日本の現状（ガスリーテスト）との比較も必要になる。

f. スクリーニング検査施設基準の検討

今年度タンデムマスによるパイロット研究を始めた施設でコストの推計を試みた。タンデムマス機器と保守、試薬、消耗器具、人件費、および間接経費の総額は 1 検体当たり（年間検査数）、648 円（年間 5 万検体）、952 円（年間 3 万検体）、1,316 円（年間 2 万検体）、2,430 円（年間 1 万検体）と試算された。これから考えると、一つの検査施設で少なくとも年間 3 万検体は検査できる施設が望ましいことになる。またタンデムマスを導入するにあたって必要な検査施設基準として、十分な教育訓練を受けた技術者、コンサルタント医師との連携、地域の参加、小児科、母子保健部門との密接な連携、精度管理プログラムを定期的に受けていること、2 次検査、精密検査にまわせる体制にあること、できれば GC/MS、HPLC、アミノ酸分析計なども設備されていることが望ましい。

2) タンデムマスによるマスクリーニングの効果に関する研究（重松）

a. パイロットスタディー成績

今年（2005 年 1 月～12 月）、福井大学を含む全国 5 カ所でタンデムマスによるパイロットスタディーを行った。福井大学（年間約 4 万）以

外の 4 施設は今年度中途からはじめたため、スクリーニング検体数は全体で約 7 万であったが、その中で 6 例の患者を発見した。いずれも必要に応じて介入した結果、無症状で経過している。この 5 年間に発見された患者の予後を見ると（主に福井大学でのスクリーニング）、約 24 万検体のスクリーニングで 26 例の異常が見つかった。うち 3 例が新生児期から症状が出て、他の 3 例が乳児期に何らかの症状が出現した。残る 20 例は適切な対応によって無症状で経過している。

b. 検体の誘導体化と非誘導体化の比較

タンデムマスの技術向上の目的で、検体を誘導体化しない方法が検討された。タンデムマス分析で誘導体化と非誘導体化を比較した場合、両者とも CV 値はおおむね 3% 以内であり問題がないであろうと結論づけられた。長所は、ランニングコストが低減できること、偽陽性、偽陰性を少なくできること、前処理時間の短縮などがあげられるが、課題は、より高感度の高価なタンデムマス設備が必要となることである。

c. 再検率

アシルカルニチンの偽陽性率は 0.29～0.64% であったが、今年度は症例数が少ないこと、始まったばかりで慣れていないことなどを考えるとさらに検討が必要である。

d. アミノ酸測定法の現行法（HPLC 法）とタンデムマス法の比較

アミノ酸分析に関して現行で使用している HPLC とタンデムマスを比較したところ、値は極めてよく相関し、タンデムマスの感度に問題はないことが証明された。

3) 現行マスクリーニングの問題解決に関する研究（原田）

a. 現行マスクリーニングで生じている問題の調査

採血漏れ、検体搬送漏れなどの状況について調査した。生後 8 ヶ月にクレチン症が発見

された患者で新生児スクリーニングがされていなかったことが判明した症例があった。また、1ヶ月検診の時、採血漏れに気づかれることもあった。このため全国47施設からアンケートの協力を得て検討した。未熟児の採血忘れを経験したことがあると答えた施設は33施設(82.5%)、1ヶ月検診で医療機関の採血忘れを経験したことがある施設は23施設(57.5%)、医療機関が採血したが投函し忘れたことを経験したのは22施設(55%)、検体紛失の経験は18施設(45%：内訳は郵送、宅配、集配、再採血不実施など)であった。種々のトラブルのため、採血、検体搬送が2、3週間以降になるケースもあった。こうしたトラブルは全体としての数は多くないとは思われるが、大部分の検査センターが経験しているということはこれらを防ぐ体制を考える必要がある。

b. 現行マススクリーニングの精度管理の実態調査

現在タンデムマスに関しては米国CDCの精度管理を受けているが、これはあらかじめ一定の濃度の検査データをチェックされるものである。検査施設の精度管理を行なうために、独自のアミノ酸の外部精度管理へのブラインドサンプルの導入を検討している。

c. 現行マススクリーニングで発見された患者の長期的QOLの調査

メープルシロップ尿症19名(1978年～2001年に新生児マススクリーニングで発見された症例)について主治医にアンケート調査を行った。内訳は、古典型10名、軽症型4名、中間型2名、その他3名であった。19例中9名に発達遅滞を認めた。10名は発達正常であるが古典型4名がこれに含まれている。発達遅滞は感染などの急性期の対応にかかっており、あらかじめ疾患に対する知識を念頭においた治療が必要である。

クレチン症は中学生以上の132名を対象に調査を行った。平均身長は男169.2cm、体重62.1kg；女157.0cm、51.4kgであった。最終学歴は、大卒4名、大学中退2名、専門学校・短大5名、高卒10名、高校中退1名、中卒3名であった。治療を含めたQOLはおおむね良好であった。生命保険加入では、12名が病名を告げずに加入、6名が病名を告げて加入した。病名を告げたところ断られた例は6名、未加入は17名であった。クレチン症とPKUに関しては、少なくとも郵政公社簡易保険にはコンセンサスが得られており、周知する必要がある。

E. 考察と結論

新生児マススクリーニングは昭和52年(1977年)に開始したが、約30年前に比べると取り巻く環境が大きく変わり、マススクリーニング事業は曲がり角に来ている。すなわち表1に示すように、1) マススクリーニングの意義が社会的に認知されていること、2) 少子化が急速に進んだこと、3) 家族の意識が変わったこと、4) 個人情報保護意識の高まり、5) スクリーニング事業形態の変化、6) 新技術によるスクリーニング対象疾患拡大への期待、または対象疾患の優先順位の検討が求められるようになった。

タンデムマスは、簡単な1回の検査でより多くの疾患を効率よくスクリーニングできる。しかしスクリーニング事業で重要な事は「ただ見つけただけ」に終わらないことである。表2にタンデムマスを導入したときスクリーニングで発見されると予想される患者数を示した。現行法ではアミノ酸代謝異常3疾患全体で25名程度が発見されているが、タンデムマスが導入されると、アミノ酸血症を含む有機・脂肪酸代謝異常全体で120～150名程度が発見される可能性がある。欧米のデータよりも日本人では患者数が少ない傾向があり、疾患頻度は民族差も考慮すべきであろう。

タンデムマスを導入したとき今後のマススクリーニングのあり方について、私見を表3に示した。新技術導入を機に、効率的なスクリーニング体制を再構築すべき時に来ている。

E. 平成 17 年度研究の自己評価

1) 達成度

昨年度に引き続いて行なった対象疾患の自然歴調査、診療支援体制などに加えて、今年度は費用対効果、検査施設基準に関する研究を行った。タンデムマスの導入を検討するにあたりより現実的で、具体的なデータが得られ、研究の目標に向けて予定通りに進行していると思われる。

2) 研究成果の学術的意義、社会的意義

新生児マススクリーニング事業が開始されてから 29 年が経過する。この間に少子化の急速な進行、障害予防に対する家族の要望の高まり、タンデムマスなどの新しい検査技術の開発、リソソーム病の酵素補充療法のような画期的な治療法の開発によって、新しい新生児スクリーニングが不可欠になりつつある。タンデムマス法は、ガスリー法が開発されて以来 40 年ぶりに登場した画期的な技術である。現在アミノ酸血症の他、有機酸脂肪酸代謝異常が対象疾患となるが、タンデムマス法は、リソソーム病、ガラクトース血症、先天性副腎過形成などへの応用も検討されている。生体微量物質の測定に威力を発揮するため、新生児スクリーニングのみならず、生活習慣病、がんなどの早期発見など予防医学にも応用が拡大する可能性が高い。

3) 今後の展望

わが国の新生児マススクリーニングは、自治体単位で始まったが、新生児マススクリーニングの意義は社会的にすでに認知され、広域スクリーニングによるスケールメリットを考えるべきである。また個人情報保護意識の高まり、スクリーニング事業の自治体一般財源化（平成 13 年度）などによって、患者の追跡体制、検査

の精度管理の不備が危惧されている。タンデムマスの導入を機に体制の見直しを図る好機である。わが国の母子保健、国民福祉に効率よく貢献するマススクリーニング事業に立て直す好機である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

各分担研究者報告または研究協力者の報告に掲載

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

図 1. わが国の 21 世紀における新生児マススクリーニング体制のあり方に関する研究の組織

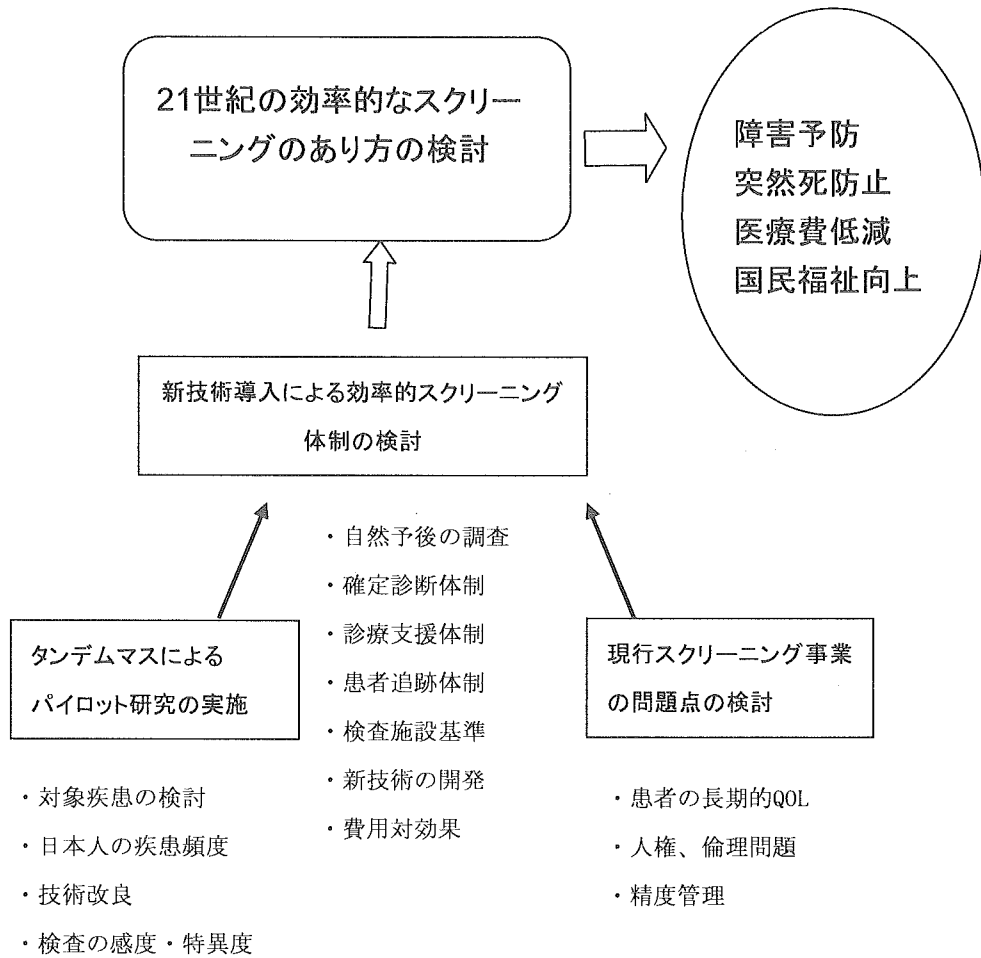


表 1. 新生児マススクリーニング開始から約 30 年間の環境変化

-
- 1) マススクリーニングの社会的認知 →→ 「自治体単位」は不要？
 - 2) 少子化(出生数 180 万から 110 万) →→ スケールメリットの低下
 - 3) 患者家族の意識変化 →→→→→→→→ 救命から QOL を求める時代へ
 - 4) 個人情報保護意識の高まり →→→→→ 患者追跡にしばしば困難
 - 5) 事業が国から自治体へ (平成 13 年) → 精度管理、追跡不備の危惧
 - 6) スクリーニング対象疾患拡大への期待→新しい検査・治療技術の開発
-

表 2. タンデムマス導入後に発見される患者数の予測

	スクリーニングで発見された患者数 (2004 年)	タンデムマス導入後に発見され る予想患者数
アミノ酸 代謝異常 など	フェニルケトン尿症 (PKU) 18	現行の PKU、MSUD、HCU プラス他のアミノ酸血症 尿素回路異常症 有機酸代謝異常 脂肪酸代謝異常
	メープルシロップ尿症 (MSUD) 3	
	ホモシスチン尿症 (HCU) 4	
	小計 25 (全体の発見頻度=1/49,000)	小計 約 120~150 (頻度=約 1/8,000)
タンデム マス対象 以外	クレチン症 (CHT) 590	右と同じ程度
	先天性副腎過形成 (CAH) 51	
	ガラクトース血症 (GAL) 36	
	小計 677 (全体の発見頻度) (1/1,600)	小計 (右と同じ) 約 700 (頻度=約 1/1,600)
全体の年間発見患者数 700		→→→→→→→→→→ 820
全体の発見頻度 (1/1,560)		→→→→→→→→→→ (1/1,200)

表 3. 今後の新生児マススクリーニング体制のあり方

	現行	将来
対象疾患	6 疾患	約 30 疾患 (有機酸・脂肪酸代謝異常 20 種類以上が加わる)
検査法	ガスリー法 (一部 HPLC) ELISA Beutler、Peigen	タンデムマスへ変更 (ELISA、Beutler、Peigen 等 は当面同じ)
検査施設	自治体単位	広域検査施設
一施設当り検査件数	年間 5,000~10 万	年間 3~5 万以上
年間に発見される数	約 700~800	約 800~900
発見頻度		
全体	1: 1,600	1: 1,200
(クレチン症)	1: 2,200	1: 2,200
(アミノ酸血症等)	1: 45,000 (ガスリー法)	1: 8,000 (タンデムマス)

Ⅱ. 分担研究報告書

1. 新しい新生児マススクリーニング体制に関する研究

分担研究者 山口清次（島根大学医学部教授）

分担研究課題

新しい新生児マススクリーニング体制に関する研究

分担研究者 山口清次（島根大学医学部小児科教授）

研究要旨

新技術導入を視野に入れて、わが国の新生児マススクリーニングの効率的な体制について検討したところ今年度は以下の結果を得た。1) 新技術によって発見される新しい対象疾患の自然歴調査については、小児慢性特定疾患事業からの調査、検査施設で診断した患者の臨床経過の調査を行った。また稀少疾患の長期にわたる追跡のための研究者と患者の双方向の自主的な登録システム構築は画期的な試みである。2) 診断・診療支援として、酵素診断法の確立が順調に進み、また分子レベルでの遺伝背景の検索体制も整いつつある。また GC/MS で診断できるのにタンデムマスでは難しいもの、またはその反対の疾患がある。両者の長所を相補的に生かして確定診断、治療評価等に役立ててゆきたい。またスクリーニングで発見された時の対応の実例報告や病型分類などの調査も行われた。3) ムコ多糖症の酵素補充療法が最近進歩しつつあるが、新しい治療の恩恵を受けるためには発症前のスクリーニングが不可欠である。今年度 LC-MS/MS によるムコ多糖の検出法が確立され、実用化が検討される段階に入った。4) スクリーニングの費用対効果についても公衆衛生・疫学、医療経済学の専門家の援助で開始した。5) タンデムマスが導入されたとき、スケールメリット、精度管理などの面から、少なくとも年間 3 万～5 万検体以上検査できる検査施設が望ましいと考えられる。

A. 研究協力者

福士勝（札幌市衛生研究所）

加藤忠明（国立成育医療センター研究所）
松原洋一（東北大学医学部遺伝病学）
長谷川有紀（島根大学医学部小児科）
佐倉伸夫（重度心身障害児施設鈴が峰）
深尾敏幸（岐阜大学医学部小児病態学）
高柳正樹（千葉県こども病院小児救急総合診療科）
久原とみ子（金沢医科大学総合医学研究所）
吉田一郎（久留米大学GCMS医学応用研究施設 故人）
折居忠夫（中部学院大学）
芳野信（久留米大学医学部小児科）
大浦敏博（東北大学医学部小児科）
谷原真一（島根大学医学部公衆衛生学）
大日康史（国立感染症研究所）

B. 研究目的

新生児マススクリーニングにタンデムマス法が開発され、世界的に普及しつつある。現在はアミノ酸血症と有機酸・脂肪酸代謝異常症を対象としているが、将来は、リソソーム病、ガラクトース血症、先天性副腎過形成症などへの応用も研究段階にあり、タンデムマスにはいろいろな可能性が期待されている。

タンデムマスが導入されれば新たな対象疾患が加わる。それは、スクリーニングによって障害から免れるか、少なくとも障害の程度が軽減されるものでなければならない。このために

は、患者の臨床経過の検討、確定診断、診断支援体制、治療ガイドラインの整備などが不可欠である。また新技術導入によって、新生児マススクリーニングを効率化するためには、検査施設基準の見直し、新技術の費用対効果を検討する必要がある。本分担研究において新技術を導入するにあたりあるべき新生児マススクリーニング体制について検討した。

C. 研究方法

1) 新技術で発見される自然予後の調査

スクリーニングの効果を評価するためには、スクリーニングをしない場合、患者がどのような発症形態、予後をとるのかを明らかにしておく必要がある。小児慢性特定疾患治療研究事業、稀少遺伝性疾患追跡システム構築の試み、および化学診断をしている施設に検体と一緒に送られた臨床経過を検討した。

2) 診断支援、確定診断体制の検討

マススクリーニングで疾患の疑われるケースに遭遇した時、確定診断、あるいは診断支援体制を整備しておく必要がある。このため、酵素診断、遺伝子診断法の確立について検討した。

3) 新しいマススクリーニング関連技術の検討

GC/MS はタンデムマスで発見できない疾患を発見できる可能性がある。またその反対もある。ムコ多糖症のように最近酵素補充療法が開発されそれが効果を上げるために新生児スクリーニングが不可欠となる疾患もある。これらについて検討した。

4) スクリーニング対象疾患および診療指針の作成

新しい対象疾患の診療指針を作成するために、実際の診療経験を検討した。また使用済みの血液ろ紙の取り扱いについての議論に備えて基礎的検討を始めた。

5) 費用対効果の検討

新技術を導入する場合の費用対効果について、経済学者、疫学者の協力を得てタンデムマスによるスクリーニングについて検討した。

6) スクリーニング検査施設基準の検討

タンデムマス導入を機に、スケールメリットを生かし、効率的なスクリーニング体制のあり方を検討するために検査施設基準について検討した。

D. 研究結果と考察

1) 新技術で発見される自然予後の調査

a. 小児慢性特定疾患研究事業の活用

小児慢性疾患事業の対象疾患のうちタンデムマススクリーニングの対象疾患になる可能性のある9疾患について主治医に対するアンケート調査が行われた。アンケートを送った164例のうち59例から有効回答が得られた。新生児マススクリーニングで発見されたのは59例中16例(27%)であった。スクリーニングからの発見例がなかったのは、高チロジン血症、アルギニノコハク酸尿症、イソ吉草酸血症、グルタル酸血症の4疾患であった。日常生活に支障なく正常に発達しているのは、マススクリーニング発見例16例中8例(50%)、非スクリーニング例43例中14例(32.6%)であった。症例数が少ないが、スクリーニングによる発見、それに対する治療指針の確立が望まれる。

b. 稀少遺伝性疾患の長期追跡システム構築

これまで患者の長期フォローアップは、特殊ミルク支援事業の一環として主治医のできる範囲内の努力によって調査されることが多かった。しかし最近は個人情報の守秘を理由に協力が得られなくなっている傾向がある。「Legarsi」(イタリア語で絆の意)というニュースレターを発刊して、長期追跡への協力を同意された患者家族を対象に、患者にわかりやすい言葉で最近の医学の進歩を伝える。一方で患者から長期の追跡調査に自主的な協力を求めるものである。倫理面に注意しながら研究者と患者が直接顔の見える形で情報交換できる新しい仕組みの構築を試みている。これはスクリーニングで発見される疾患の治療向上に役立ち、また患者家族への情報伝達の面からも期待できる試みである。

c. 検査施設で診断した患者の臨床経過の調査

全国から有機酸・脂肪酸代謝異常の診断依頼の多い島根大学で、2005年に44例の患者を診断した。内訳は、有機酸代謝異常が33例、脂肪酸代謝異常が11例であった。新生児期発症例は、有機酸代謝異常33例中8例、脂肪酸代謝異常11例中1例であった。1才以降に発症したのは44例中18例(41%)であったが、予後のわかった15例のうち正常に生活しているのは3例のみであった。乳児期以後に診断された患者のうち新生児マススクリーニングのろ紙が得られた8例中7例はタンデムマス分析で異常を示した。1例は軽症メチルマロン酸血症であった。この結果から、のちに発症する患者の大部分が新生児期にタンデムマスで発見できることを確認した。

2) 診断支援、確定診断体制の検討

a. HPLCによる酵素診断法

末梢リンパ球破砕液に基質を加えて酵素反応させ、生成物をHPLCで分析する方法を確立してその精度を検討した。この方法によって酵素活性低下を証明できたのは、メチルマロン酸血症4例中2例；プロピオン酸血症10例中8例；グルタル酸血症1型3例全例；VLCAD欠損症2例全例；またMCAD欠損症に関してはスクリーニングで異常を示した7例を検索し3例が酵素活性低下を示し確定診断でき、残る4例は偽陽性の可能性が高いというデータが示された。有機酸代謝異常症13例は尿中有機酸分析でも化学診断された。GC/MS有機酸分析で診断の難しい脂肪酸代謝異常症の酵素診断法は確定診断に貢献する。

b. 先天性ケトン体代謝異常症の遺伝子解析

ケトーシスは小児期によくみられる病態であるが、ケトン体生成、ケトン体利用に関連する先天代謝異常をケトン体代謝異常という。HMG-CoA合成酵素(HMGS)欠損症、HMG-CoAリアーゼ(HMGL)欠損症、 β ケトチオラーゼ(T2)欠損症、およびサクシニル-CoA:3-ケト酸転移酵素(SCOT)欠損症が含まれる。これらの中には、GC/MSでもタンデムマスでも特異的所見を示さない疾患もあり、

臨床的に疑われたとき簡便に遺伝子解析できる体制を用意する必要がある。今年度これまで本邦で遺伝子解析がされていないHMGS欠損症の遺伝子解析体制を確立した。HMGS欠損症の報告は世界でまだ3例しかない。間欠的に起こる低ケトン性低血糖と高FFA血症が特徴であるが、GC/MSでもタンデムマスでも特徴的な所見を示さない。正しく診断されれば知的予後は非常に良好であり早期診断が望まれる。今回、臨床的に疑われた3例について遺伝子解析を行なったが異常は発見されなかった。日常診療の場に啓蒙して本疾患の早期診断体制を作ることが望まれる。

c. 日本人グルタル酸血症2型の臨床的・遺伝的特徴

ミトコンドリアに局在する複数のアシル-CoAが障害される疾患であり、タンデムマスによるアシルカルニチン分析、GC/MS尿中有機酸分析で特徴的な所見を示す。しかし安定期には代謝プロフィールによる化学診断が困難なことも多く、見逃される可能性も少なくない。病因は、ETFかETF脱水素酵素(ETFHD)の欠損であるが、ETFは α と β サブユニット(それぞれETFa、ETFb)からなるので、本症の欠損タンパクはETFa、ETFb、ETFHDのいずれかである。臨床的には新生児型(新生児期に発症して致死的経過)と、遅発型(乳児期以降に間欠的発作)に大別される。日本人患者13例(男8名、女5名)について臨床的に検討し、11例について遺伝子検索を行なった。13例中新生児型3例、遅発型8例であった。遺伝子異常は、ETFa遺伝子異常3例、ETFb遺伝子異常4例、ETFHD遺伝子異常4例であった。欠損タンパクについては日本人では一定の偏りはなさそうである。ホモ接合体は11例中2例にみられた。新生児型は急性経過をとって死亡するためNICUなどで見過ごされている可能性が高い。日本人の脂肪酸代謝異常の中で第3番目に多い疾患であり、NICUを含む一般診療の場にも啓蒙してゆく必要がある。

d. CPT2欠損症の20例の検索

1992年以来CPT2欠損症の20例の診断にかかわ

りその解析をした。臨床的には全身型 11 例（すべて小児期発症）、筋型 5 例、成人例 4 例であった。マススクリーニング発見例は 1 例、家族検索で発見された無症候例が 3 例あった。またインフルエンザ脳症を契機に発見された症例もあり、これらの背景疾患としても念頭におく必要がある。タンデムマスのパイロット研究で発見されることがわかり、発症前に発見できるようになれば発症予防、障害予防に貢献するだろう。

3) 新しいマススクリーニング関連技術の検討

a. GC/MS による新生児スクリーニングの試み

これまでの約 10 年間に、2 つのグループが GC/MS による新生児マススクリーニングを試みている。一つのグループはこれまでに約 2 万人の新生児をスクリーニングし、14 疾患 19 症例を発見した（発見頻度は全体で 1,100 人に 1 人）。もう一つのグループは約 6 万人をスクリーニングし 15 疾患 51 例を発見した（発見頻度 1,200 に 1 人）。GC/MS で発見できるのにタンデムマスで発見の難しい疾患として、軽症メチルマロン酸血症、2-ケトアジピン酸血症、グリセロール血症、OTC 欠損症、オキソプロリン血症などがあげられる。一方タンデムマスは脂肪酸代謝異常症の発見には有利である。コストや尿検体採取の問題などを考えると GC/MS は、現在のところ新生児マススクリーニングに取り上げにくい、タンデムマスと GC/MS の長所を相補的に利用して、新しい新生児スクリーニング体制を作るべきであろう。

b. ムコ多糖症の新生児スクリーニングの検討

最近リソソーム病の酵素補充療法が開発され、患者、家族に福音をもたらしつつある。この画期的な治療の効果を高めるためには、発症してから治療を開始するだけでは効果に限界があり、発症前に発見する新生児マススクリーニングが不可欠となる。ムコ多糖症の酵素補充療法の研究も急速に発展し、現在 MPS 1 型、2 型、6 型の酵素製剤が開発され、近い将来使用可能になるといわれている。新生児マススクリーニング法として、ターボポンプイオンスプレーによる LC-MS/MS で、

ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、ゲルマタン硫酸の一斉分析法を開発した。この方法によれば検体は血漿 $10\mu\text{l}$ のみで可能である。また酵素補充や骨髄移植などの治療前後の血中尿中ムコ多糖を測定して、評価ができることを確認した。さらにムコ多糖症の遺伝子解析を進め、将来新生児スクリーニング対象疾患となった場合、遺伝相談、出生前診断に対応できる体制に向けて研究を進めた。

4) スクリーニング対象疾患および診療指針の作成

a. 使用済み血液ろ紙の転用の検討

新生児マススクリーニングに使用される血液ろ紙は、新しいスクリーニング技術の開発、医学研究に極めて有用である。しかし、スクリーニング時点では他の目的に使用することは必ずしも明記されていない。タンデムマスを含む新技術の検証、あるいは新たな技術開発のために使用済みの血液ろ紙の扱いについては必ず議論される。今年度英国の例を検討し、わが国でも検討すべき指針の作成に向けて今年度は準備作業を行なった。

b. タンデムマススクリーニングによって発見された症例の臨床対応の検討

今年度パイロット研究の中で発見された 3 症例の精査、治療方針について報告された。第 1 例はメチルクロトニル-CoA カルボキシラーゼ (MCC) 欠損症で、生後 32 日に入院精査した。見かけ上臨床症状はみられなかったものの、高アンモニア血症 (221) と低カルニチン血症が認められた。食事療法とカルニチン投与で検査値は正常化し、正常な発育発達を続けている。第 2 例は、軽症プロピオン酸血症で GC/MS による有機酸分析で軽度の異常がみられているものの無治療で正常に発達している。第 3 例は、軽症メチルマロン酸血症で、生後 49 日まで尿中有機酸で異常がみられたが、生後 79 日には完全に正常化した。今後軽症例の取り扱いについて診療指針の中で検討してゆく必要がある。

5) 費用対効果の検討

今年度（平成 17 年度）公衆衛生・疫学、医

療経済学の専門家に加わっていただいた。タンデムマススクリーニングの感度、特異度の評価、介入による予後改善度を検討し、またカットオフは正常集団の値から算出するのではなく、放置すれば予後に影響を与える可能性の高低で設定すべきである。費用は、タンデムマス設備にかかる固定費、試薬等にかかる変動費を考慮する必要があるが、固定費は受験者数が増えれば一般に低減する。また今年度、アメリカで行なわれた費用対効果をレビューしたところ、タンデムマスによるスクリーニングで5827(736-11419)/QALY という数字が出されており、非常に強い政策的根拠が出されている。日本の現状（ガスリーテスト）との比較が必要になる、と結論づけられた。

6)スクリーニング検査施設基準の検討

今年度タンデムマスによるパイロット研究を始めた施設でコストの推計を試みている。タンデムマス機器と保守、試薬、消耗器具、人件費、および間接経費の総額は1検体当り（年間検査数）、648円（年間5万検体）、952円（年間3万検体）、1,316円（年間2万検体）、2,430円（年間1万検体）と試算された。これから考えると、少なくとも年間3万検体は検査できる施設が望ましいことになる。またタンデムマスを導入するにあたって必要な検査施設基準として、十分な教育訓練を受けた技術者、コンサルタント医師との連携、地域の参加、小児科、母子保健部門との密接な連携、精度管理プログラムを定期的に受けていること、2次検査、精密検査にまわせる体制にあること、できればGC/MS、HPLC、アミノ酸分析計なども設備されていることが望ましいと提言している。

E. 結論

タンデムマスは、スクリーニング対象疾患を拡大し、ランニングコストも安く、新生児マススクリーニングの効率化に貢献する可能性が高い。タンデムマスを導入する場合、新しい対象疾患の見直し、自然歴の調査、精度管理、患

者追跡体制、診断支援体制、診療ガイドライン、検査施設基準の見直し、これを機にスケールメリットを生かした効率化、費用対効果の検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

各研究協力者の報告に掲載

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし