

a new organization. The cost-effectiveness, resources, ethics and equity need to be considered when deciding in favour of or against starting a new screening programme.

AIM: 現在、フィンランドで行われている代謝異常に対する新生児スクリーニングは先天性hypothyroidismのみである。タンデムマスによる他のまれな代謝異常に対するスクリーニングのパイロット研究開始の提案が、新生児スクリーニングの潜在的な拡大に対する費用と効果に関する医療技術評価を促進させた。

METHOD: 公刊論文、医療制度、エキスパートオピニオンからのデータに基づくシナリオスタディ

RESULTS: 新生児に対する5疾患(MCADD, ILCHADD, PKU, GA 1)の年間運営費は250万ユーロと推定された。また、初期費用を加えると新生児あたり45ユーロと推定された。1QALY獲得あたりの費用は最大で25,500ユーロであった。一人の新生児における重篤な後遺症の予防は、1QALY獲得の費用を18,000ユーロまで低下させる。

CONCLUSIONS: フィンランドの新生児スクリーニングの拡大は新しい組織を必要とする。新しいスクリーニングの開始の決定にあたっては、肯定的であれ否定的であれ、費用対効果、資源、倫理的あるいは公平性の観点が必要である。

2: Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review.

Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S.

The School of Health and Related Research, The University of Sheffield, UK.

OBJECTIVES: To evaluate the clinical and cost-effectiveness of tandem mass spectrometry (MS)-based neonatal screening for inborn errors of metabolism (IEM). DATA SOURCES: Fourteen electronic bibliographic databases covering

biomedical, science, economic and grey literature, the reference lists of relevant articles and abstracts of conference proceedings and 18 health services research-related resources. REVIEW METHODS: This review is an update of two previous HTA reports of neonatal screening for IEM. These reports have been updated by a systematic review of published research (between 1995 and January 2002) on neonatal screening of inherited metabolic disorders using tandem MS. This was supplemented by a search for economic literature and the application of a modelling exercise to investigate the economics of using tandem MS within a neonatal screening programme in the UK. RESULTS: Evidence from the reviews of IEM found that the UK screening programme for phenylketonuria (PKU) was well established and there was universal agreement that neonatal screening for PKU was justified. Of the many other disorders that can be detected by tandem MS, the best candidate condition for a new screening programme was medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase (MCAD) deficiency. For many other IEM that can be detected by tandem MS, robust clinical evidence was limited. Cost-effectiveness analysis using economic modelling indicated that substituting the use of tandem MS for existing technologies for the screening of PKU alone could not be justified. However, results from the economic modelling indicate that the addition of screening for MCAD deficiency as part of a neonatal screening programme for PKU using tandem MS would be economically attractive. Using an operational range of 50,000–60,000 specimens per system per year, the mean incremental cost for PKU and MCAD deficiency screening combined using tandem MS from the model was -23,312 British pounds for each cohort of 100,000 neonates screened. This cost saving is associated with a mean incremental gain of 59 life-years. Additional economic modelling using the available evidence does not support including other

inherited metabolic diseases within a neonatal screening programme at present. CONCLUSIONS: The evidence appears to support the introduction of tandem MS into a UK neonatal screening programme for PKU and MCAD deficiency combined. Tandem MS has the potential for simultaneous multi-disease screening using a single analytical technique. Although the marginal cost of extending the programme to include other conditions may be relatively small, the application of this new technology to PKU and MCAD deficiency screening does not imply the wholesale inclusion of all disorders detectable by tandem MS. It is suggested that the primary focus of further research should be on the long-term effectiveness of treatment strategies on adverse outcomes (disabilities and impairments) under conventional management and the potential impact of early diagnosis using tandem MS.

OBJECTIVES: タンデムマスによる新生児スクリーニングを臨床的、費用対効果的に評価する。

DATA SOURCES: 医療、科学、経済学あるいはその学際的分野をカバーしている 14 の電子的文献データベース、関連論文および学会抄録の参考文献、18 の健康科学関連資源

REVIEW METHODS: このレビューは、2 つの新生児スクリーニングに対する医療技術評価を改定したものである。それらは 1995 年から 2002 年 1 月の間のタンデムマスを用いての遺伝性代謝異常に対する新生児スクリーニングに関する公刊論文の系統的レビューを行っている。本稿は、経済学的文献を補完し、イギリスにおいてタンデムマスを用いた新生児スクリーニングの経済性評価を検討するためにシナリオスタディを適用する

RESULTS: イギリスにおける PKU スクリーニングに対する証拠は確立されており、それへの広範な同意がある。タンデムマスによって検査できる他の疾患の中で、新しいスクリーニングの最有力の候補は MCAD 欠損症である。他の多くのタンデムマスが検査できる疾患では、臨床的な証拠は頑健ではない。

シナリオを用いた費用対効果分析では PKU 単独で既存のスクリーニングに代わってタンデムマスを実施することは正当化されなかった。MCAD 欠損症に対するスクリーニングを PKU スクリーニングに加えると、タンデムマスによるスクリーニングは費用対効果的に正当化される。解析から 1 システムあたり年間 50,000-60,000 検体として、タンデムマスによる PKU と MCAD 欠損症における 10 万新生児におけるスクリーニングの平均増分費用は -23,312 ポンドであった。また、59 生存年の増分効果をもたらす。現在の新生児スクリーニングで行われている他の遺伝性代謝異常を含めることは、費用対効果的に支持されない。

CONCLUSIONS: 得られた結果はイギリスにおいてタンデムマスによる PKU と MCAD 欠損症に対するスクリーニング導入を支持しているようである。タンデムマスは、一つの解析技術で多くの疾患のスクリーニングを同時にできる潜在的な可能性がある。このプログラムを他の疾患に拡大することの限界費用の増加は相対的に小さいが、そのことは PKU と MCAD 欠損症に対するタンデムマスによるスクリーニングに他の検査可能な疾患をすべて加えることを意味しない。このことは、従来の管理の下での障害に対する長期の治療効果と、タンデムマスによる早期診断による潜在的なインパクトに関してさらなる研究が必要であることを示唆している。

3: Newborn screening by tandem mass spectrometry for medium-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a cost-effectiveness analysis.

Venditti LN, Venditti CP, Berry GT, Kaplan PB, Kaye EM, Glick H, Stanley CA.

Department of Genetics, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, USA. venditti@mail.nih.gov

OBJECTIVE: To determine whether newborn screening by tandem mass spectrometry (MS/MS) for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD) is cost-effective versus not screening and to define the contributions of disease, test, and population parameters on the decision. METHODS:

A decision-analytic Markov model was designed to perform cost-effectiveness and cost-utility analyses measuring the discounted, incremental cost per life-year saved and per quality-adjusted life-year saved of newborn screening for MCADD compared with not screening. A hypothetical cohort of neonates made transitions among a set of health states that reflected clinical status, morbidity, and cost. Outcomes were estimated for time horizons of 20 and 70 years. Probabilities and costs were derived from a retrospective chart review of a 32-patient cohort treated over the past 30 years at the Children's Hospital of Philadelphia, clinical experience with MCADD patient management, patient-family interviews, cost surveys, state sources, and published studies. In addition to older patients who came to medical attention by symptomatic presentation, our patient group included 6 individuals whose MCADD had been diagnosed by supplemental newborn screening. Estimates of the expected net changes in costs and life expectancy for MCADD screening were used to compute the incremental cost-effectiveness ratios. Sensitivity analyses were performed on key input variables, and 95% confidence intervals (CIs) were computed through second-order Monte Carlo simulations. RESULTS: In our base-case analysis over the first 20 years of life, the cost of newborn screening for MCADD was approximately 11,000 dollars (2001 US dollars; 95% CI: <0-33,800 dollars) per life-year saved, or 5600 dollars (95% CI: <0-17,100 dollars) per quality-adjusted life-year saved compared with not screening. Over a 70-year horizon, the respective ratios were approximately 300 dollars (95% CI: <0-13,000 dollars) and 100 dollars (95% CI: <0-6900 dollars). The results were robust when tested over plausible ranges for diagnostic test sensitivity and specificity, MCADD prevalence, asymptomatic rate, and screening cost. CONCLUSIONS: Simulation modeling indicates that newborn screening for MCADD reduces morbidity

and mortality at an incremental cost below the range for accepted health care interventions. At the 70-year horizon, the model predicts that almost all of the additional costs of screening would be offset by avoided sequelae

OBJECTIVE: タンデムマスによる MCAD 欠損症に対する新生児スクリーニングが費用対効果的であるかを検討する。また、疾病、検査あるいは人口的パラメーターを定義する。

METHODS: マルコフモデルを用いてタンデムマスによる MCAD 欠損症に対する新生児スクリーニングを1救命年あたりの割引増分費用による費用対効果分析、1QALY 獲得あたりの費用による費用対効果分析を用いて、分析する。新生児の仮想的コーホートを想定し、臨床的症状、発症率、費用を反映した健康状態間の推移する。アウトカムは20から70年間の時間的枠組みで推定する。確率と費用は、Children's Hospital of Philadelphia における30年間における32症例の後方視的な検索、MCADD 患者管理の臨床的経験、患者・家族へのインタビュー、費用のサーベイ、州の情報、および交換された情報から導出する。検討した患者集団には、発症した治療を受けている高齢の患者に加えて、補完的な新生児スクリーニングによって MCAD 欠損症と診断された6人が含まれている。MCAD 欠損症スクリーニングにおける費用や余命の純変化の推定には、増分費用対効果費用を用いる。感度分析を、重要な変数に関して行い、モンテカルロ・シミュレーションによって95%信頼区間を求める。

RESULTS: 最初の20年間のベースケースでは、MCAD 欠損症に対する新生児スクリーニングは、スクリーニングを行わない場合と比べての1救命年あたり増分費用対効果比は約1万1000ドル(2001年アメリカドル、95%信頼区間: <0-33,800ドル)、また、1QALY 獲得のための増分費用対効果比は5600ドル(95%信頼区間: <0-17,100ドル)であった。70年間の時間的枠組みでは、比はそれぞれ300ドル(95%信頼区間: <0-13,000ドル)、100ドル(95%信頼区間: <0-6900ドル)となった。結果は、検査の感度、特異度、

MCAD 欠損症の罹患率、無症状の割合、スクリーニング費用に関してのもっともらしい範囲では頑健であった。

CONCLUSIONS:解析の結果、費用対効果が許容可能な水準以下で MCAD 欠損症に対する新生児スクリーニングは、罹患率、死亡率を低下させる。70 年間の時間的枠組みでは、スクリーニングに伴う追加的な費用は、後遺症の回避によってほとんどすべて相殺されることが示される。

4:Newborn screening with tandem mass spectrometry: examining its cost-effectiveness in the Wisconsin Newborn Screening Panel.

Insinga RP, Laessig RH, Hoffman GL.

Department of Population Health Sciences and the Wisconsin State Laboratory of Hygiene, University of Wisconsin-Madison, 53726-2397, USA.

OBJECTIVE: To examine the cost-effectiveness of tandem mass spectrometry (MS/MS) in a neonatal screening panel for 14 fatty acid oxidation and organic acidemia disorders in the Wisconsin Newborn Screening Program. STUDY DESIGN: An incremental cost-effectiveness analysis with a hypothetical cohort of 100,000 infants was performed. A threshold of \$50,000/QALY (quality-adjusted life-year) was used to determine whether screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCAD) alone is cost-effective or whether additional disorders would need to be incorporated into the analysis to arrive at a conclusion regarding the overall cost-effectiveness of MS/MS. RESULTS: Under conservative assumptions, screening for MCAD alone yields an incremental cost-effectiveness ratio of \$41,862/QALY. With the use of more realistic assumptions, screening becomes more cost-effective (\$6008/QALY) and remains cost-effective so long as the incremental cost of screening remains under \$13.05 per test. Adding the incremental costs of detecting the 13 other disorders on the screening panel still yields a result well within accepted norms

for cost-effectiveness (\$15,252/QALY).

CONCLUSIONS: In Wisconsin, MS/MS screening for MCAD alone appears to be cost-effective. Future analyses should examine the cost-effectiveness of alternative follow-up and treatment regimens for MCAD and other panel disorders.

OBJECTIVE: ウィスコンシン州新生児スクリーニングプログラムにおける 14 種類の脂肪酸酸化及び有機酸代謝異常に対するタンデムマスによる新生児スクリーニングの費用対効果を評価する。

STUDY DESIGN:仮想的な10万人のコーホートにおける増分費用対効果分析を行った。50,000 ドル/QALY を基準として MCAD 欠損症のみで費用対効果的かどうかと、他の欠損症をタンデムマスの費用対効果に含めるべきかどうか検討する。

RESULTS:これまでの仮定の下で、スクリーニング for MCAD 欠損症のみに対するスクリーニングの増分費用対効果比は 41,862 ドル/QALY であった。より現実的な仮定では、より費用対効果的であり(6008 ドル/QALY)、追加的なスクリーニングの費用が一検査ごとに 13.05 ドル以下であれば費用対効果的である。他の13欠損症疾患を診断する追加的な費用を加えても、なお費用対効果的である (15,252 ドル/QALY)。

CONCLUSIONS:ウィスコンシン州では MCAD のみに対するタンデムマス・スクリーニングは費用対効果的である。MCAD あるいは他の疾患への他のフォローアップや治療法の費用対効果のさらなる検討が必要である。

5:Cost-benefit analysis of universal tandem mass spectrometry for newborn screening.

Schoen EJ, Baker JC, Colby CJ, To TT.

Department of Genetics, Kaiser Permanente Medical Center, Oakland, California 94611-5693, USA. edgar.schoen@kp.org

OBJECTIVE: To estimate potential costs and benefits of routinely using tandem mass spectrometry (MS/MS) to screen newborns for inborn errors of

metabolism. METHOD: Analysis of costs and benefits resulting from use of MS/MS in screening of 32 000 newborn infants using data from the Kaiser Permanente Medical Care Program of Northern California plus other published data. SETTING: A large health maintenance organization. RESULTS: In the base scenario, the cost per quality-adjusted life year saved by MS/MS screening was \$5827; in the least favorable scenario, this cost was \$11 419, and in the most favorable scenario, \$736. CONCLUSION: Costs per quality-adjusted life year saved by MS/MS screening for inborn errors of metabolism compare favorably with other mass screening programs, including those for breast and prostate cancer.

OBJECTIVE: タンデムマスによる定期的な新生児スクリーニングの潜在的な費用と便益を推定する。

METHOD: カリフォルニア北部の Kaiser Permanente Medical Care Program 及び他の公刊されたデータから 32000 人の新生児に対するタンデムマス・マススクリーニングの費用と便益を分析した。

RESULTS: ベースケースでは、タンデムマス・マススクリーニングによる 1QALY 獲得に対する費用は 5827 ドルであった。もっとも望ましくないシナリオでも、その費用は 11419 ドル、もっとも好ましいシナリオでは 736 ドルであった。

CONCLUSION: 新生児の先天性代謝異常に対するタンデムマス・マススクリーニングは、他の肺がんや前立腺がんに対するマススクリーニングよりも費用対効果的である。

6: Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome.

Pollitt RJ, Green A, McCabe CJ, Booth A, Cooper NJ, Leonard JV, Nicholl J, Nicholson P, Tunaley JR, Viridi NK.

Neonatal Screening Laboratory, Children's Hospital, Sheffield.

OBJECTIVES. To systematically review the literature on inborn errors of metabolism, neonatal

screening technology and screening programmes in order to analyse the costs and benefits of introducing screening based on tandem mass-spectrometry (tandem MS) for a wide range of disorders of amino acid and organic acid metabolism in the UK. To evaluate screening for cystic fibrosis, Duchenne muscular dystrophy and other disorders which are tested on an individual basis. HOW THE RESEARCH WAS CONDUCTED. Systematic searches were carried out of the literature on inborn errors of metabolism, neonatal screening programmes, tandem MS-based neonatal screening technology, economic evaluations of neonatal screening programmes and psychological aspects of neonatal screening. Background material on the biology of inherited metabolic disease, the basic philosophy, and the history and current status of the UK screening programme was also collected. Relevant papers in the grey literature and recent publications were identified by hand-searching. Each paper was graded. For each disease an aggregate grade for the state of knowledge in six key areas was awarded. Additional data were prospectively collected on activity and costs in UK neonatal screening laboratories, and expert clinical opinion on current treatment modalities and outcomes. These data were used to construct a decision-analysis model of neonatal screening technologies, comparing tandem MS with the existing phenylketonuria screening methods. This model determined the cost per additional case identified and, for each disease, the additional treatment costs per case, and the cost per life-year saved. All costs and benefits were discounted at 6% per annum. One-way sensitivity analysis was performed showing the effect of varying the discount rate, the incidence rate of each disorder, the number of neonates screened and the cost of tandem MS, on the cost per life-year gained. RESEARCH FINDINGS. The UK screening programmes for phenylketonuria and congenital hypothyroidism have largely achieved the expected

objectives and are cost-effective. Current concerns are the difficulty of maintaining adequate coverage, perceived organisational weaknesses, and a lack of overview. For many of the organic acid disorders it was necessary to rely on data obtained from clinically-diagnosed cases. Many of these diseases can be treated very effectively and a sensitive screening test was available for most of the diseases. Except for cystic fibrosis, there have been no randomised controlled trials of the overall effectiveness of neonatal screening. Despite the anxiety generated by the screening process, there is strong parental support for screening. The effects of diagnosis through screening on subsequent reproductive behaviour is less clear. Conflicts exist between current concepts and the traditional principles of screening. The availability of effective treatment is not an absolute prerequisite: early diagnosis is of value to the family concerned and, to the extent that it leads to increased use of prenatal diagnosis, may help to reduce the overall burden of disease. Neonatal screening is also of value in diseases which present early but with non-specific symptoms. Indeed, almost all of the diseases considered could merit neonatal screening. The majority of economic evaluations failed to incorporate the health benefits from screening, and therefore failed to address the value of the information which the screening programmes provided to parents. The marginal cost of changing from present technology to tandem MS would be approximately 0.60 pounds per baby at a workload of 100,000 samples a year, and 0.87 pounds at 50,000 samples per year. The ability to screen for a wider range of diseases would lead to the identification of some 20 additional cases per 100,000 infants screened, giving a laboratory cost per additional diagnosis of 3000 pounds at an annual workload of 100,000 babies per year.(ABSTRACT TRUNCATED)

OBJECTIVES. イギリスにおける広範囲の先天性異常に対するタンデムマス・マススクリーニング導入の費用と効果を分析するために、先天性代謝異常、新生児スクリーニング技術、スクリーニングプログラムの系統的文献レビューを行う。腭嚢胞性線維症(cystic fibrosis)、デュシェーン筋ジストロフィ(Duchenne muscular dystrophy)及び他の欠損症におけるスクリーニングを個別に評価する。

HOW THE RESEARCH WAS CONDUCTED. 先天性代謝異常、新生児スクリーニングプログラム、タンデムマスによる新生児スクリーニング技術、新生児スクリーニングの経済性評価、新生児スクリーニングの心理学的側面に関する系統的文献レビューを行う。基本的な資料として、遺伝性代謝異常疾患、基本的哲学及びイギリスにおけるスクリーニングの現状及び歴史についても文献レビューを行った。学際的な文献や最近の公刊物は、別にレビューした。各論文はグレード付けされた。各疾患で6つの重要な分野における知識の水準を評価した。追加的な情報としてイギリスの新生児スクリーニングを行っている検査施設の活動と費用、現在の治療法とアウトカムに関する臨床家のエキスパートオピニオンを前向きに情報収集した。これらの情報は、新生児スクリーニング技術であるタンデムマスと既存のフェニルケトン尿症(phenylketonuria)スクリーニングを比較する、意思決定分析モデルを構築するのに用いる。

このモデルから、追加的な1症例診断する費用、各疾患における追加的な治療費、および1救命年あたりの費用を求める。すべての費用と便益は年率6%で割り引く。1救命年あたりの費用に関して割引率、各疾患の罹患率、新生児スクリーニング数、タンデムマスの費用についての1変量感度分析を行う。

RESEARCH FINDINGS. イギリスにおけるフェニルケトン尿症と先天性甲状腺機能低下症(hypothyroidism)に対するスクリーニングは、期待された成果を達成し、費用対効果的である。その現在の課題として、適切な実施率の維持、認識されている組織上の問題点、全体的な支店の欠如が指摘される。多くの欠損症では、臨床的に診断された症例からのデータに頼らざるを得なかった。こうした疾患の多くに対する治療は

非常に効果的で、感度の高いスクリーニングがほとんどすべての疾患で利用可能である。腭嚢胞性線維症を除いて、新生児スクリーニングの効果に対するRCT はなかった。スクリーニングによる不安にもかかわらず、両親のスクリーニングに対する支持がある。スクリーニングによる診断の子作りに対する影響は明らかではない。スクリーニングに対する現在の概念は伝統的な原則と矛盾している。効果的な治療の利用可能性は絶対的な条件ではない。早期の診断は家族の関心という価値があり、両親の診断を即する程度で、全体的な疾病負担を軽くするかもしれない。新生児スクリーニングは、早期に非特異的な症状が出る場合にも価値がある。実際に検討したほとんどすべての疾患で新生児スクリーニングは利益をもたらす。多くの、経済性評価がスクリーニングの健康上の便益を考慮していない。そのためにスクリーニング・プログラムが両親に提供している情報の価値を評価できていない。現行の技術からタンデムマスに変更する限界費用は、年間10万検体を検査するとして新生児一人当たり約0.60ポンド、年間5万検体であれば0.87ポンドである。年間10万検体を検査する場合、精密検査費用が3000ポンドであれば、検査した新生児10万人当たり20人の追加的な患者を診断すれば、その疾患に対して実用的な検査能力があるといえよう。(以下略)

#### D. 考察と結論

文献レビューから共通して言えることは、少なくともMCAD欠損症に関しては、タンデムマスによるマススクリーニングは非常に費用対効果的で、それに対して否定的な文献はない。フェニルケトン尿症および他のタンデムマス法によって診断可能な疾患に関しては、その限界費用が非常に低いために概ね費用対効果的である。ただし、タンデムマス法ではなく現行の新生児マススクリーニングでも診断可能な疾患をタンデムマス法で行うことを検討した文献は一本のみであるが、費用対効果的ではないとされている。

#### 参考文献

(1)大日康史、菅原民枝:医療・公衆衛生分野の費

用対効果分析,ファイナンシャルレビュー,財務省財務総合政策研究所編,77[3],164-196,2005.

(2)大日康史:QALYあたりの社会負担の上限に関する調査研究,医療と社会,13[3],2003.

(3)大日康史、後藤励、菅原民枝:1 QALY獲得に対する最大支払い意思額に関する研究,平成17年度厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)「日本脳炎予防接種の積極的な接種勧奨の中止勧告の予防接種需要に及ぼす影響についての研究」(代表:大日康史国立感染症研究所感染症情報センター主任研究官)

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

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

研究要旨

タンデムマスを現行の新生児スクリーニングへ導入する場合、検査機関は以下の要件を満たしているべきである。

- 1) 検査担当者は専任とし、検査開始前に十分な教育訓練を受け、さらに検査開始後も定期的な研修などの受講により最新知識の習得と技術の向上を図ることが保証されていること
- 2) タンデムマス新生児スクリーニング対象疾患を専門分野とする代謝異常専門医がコンサルタント医師として選任され、検査施設からの相談にいつでも対応できること
- 3) 新生児スクリーニングに関係する採血を担当する産婦人科医会及び小児科医会、精査・診断・治療部門である専門医療機関、保護者への教育及び事後措置等を行う自治体の母子保健担当部門との密接な連携と持続的なシステム改善ができる体制が確保されていること
- 4) 検査における責任体制が明確化され、検査前、検査、検査後の精度保証体制が確立されていること、なお、外部精度管理については当分の間、年 4 回実施されている米国 CDC の新生児スクリーニング精度管理プログラムに参加してその評価を受けること
- 5) 二次検査及び精密検査などに必要な特殊検査として、ガスクロマトグラフ質量分析計並びにアミノ酸分析計による血中・尿中アミノ酸及び有機酸分析を可能とし、不要な再検査の繰り返しや精査時の緊急検査にも対応できるようにすることが望ましい
- 6) 検体の郵送コスト、受付・成績発行事務などのコストの削減のためタンデムマス新生児スクリーニング検査機関は従来の新生児スクリーニングも同時に実施できる施設であることが望ましい
- 7) タンデムマスの検体処理能力を最大限に活用し、その費用投資効果を最大にするためには、年間検査検体数は最小でも 3 万件以上とし、できれば 5 万検体程度の検査が実施できること

研究協力者

福士 勝 (札幌市衛生研究所)

梅橋豊蔵 (熊本保健科学大学)

山口清次 (島根大学医学部小児科)

A. 研究目的

タンデム質量分析計(以下タンデムマス)による新生児スクリーニングの試験研究の結果、その有用性と有効性が確認され、現行スクリーニングにタンデムマスが導入されることになった場合、より効率的な実施体制を構築し、新たに追加されるコストを

最小限とすることが重要である。そのためには適切な検査担当者の確保と定期的な教育訓練による一定の検査技術レベルの確保、コンサルタント医師の確保、関係機関との連携体制の整備、必要な機器と検査施設の整備、適切な精度保証システムの確立などが必要となる。そこで、タンデムマスによる新生児スクリーニング検査施設が満たすべき要件をコストと検査精度の観点から検討して施設基準としてまとめることとした。



## B. 研究方法

タンデムマスによる新生児スクリーニングの導入時にスクリーニング検査施設に要求される基準として、適切な年間検査検体数、適切な検査技術者の確保と研修、コンサルタント医師の確保、関係機関との連携、必要な設備および機器の整備等が必須条件である。また、適切な精度保障システムの整備および検査に必要なコスト計算を行うとともに、これまでに報告されている施設基準<sup>1,2)</sup>及び現状の調査結果<sup>3)</sup>と比較検討し、さらに要求される精度保証レベルを検討した。また、現行の新生児スクリーニング検査施設の検査実施状況の調査を行い、検査項目、検査担当者数、コンサルタント医師の設置、協議会設置等を把握した。

## C. 研究結果及び考察

### 1) 検査担当者の資格要件

タンデムマスによる新生児スクリーニングでは、これまでのスクリーニングが細菌学的検査、生化学的検査及び免疫化学的検査による1検査1項目測定であったものが機器分析学的な検査となり、1回の検査で30項目以上のアミノ酸やアシルカルニチン等の測定が可能となる。タンデムマスのデータ処理は自動化され対象となるアミノ酸、アシルカルニチンの測定値は自動的に出力されるが、測定結果の良否の判定には検査担当者による個別のデータのチェックが要求される。従って、タンデムマスの検査担当者は機器の原理、特性等をよく理解し、検査開始前に機器の操作方法、日常・定期点検等の保守点検手順等について十分な教育訓練を受けておく必要がある。さらに検査開始後も定期的な研修等の受講によりその技術レベルの維持・向上を図らなければならない。一方、検査担当者は機器分析ばかりでなく、新生児スクリーニングの概念や先天性代謝異常症に関する知識や最新情報を修得していることも要求されることから、日本マス・スクリーニング学会の認定技術者として新生児スクリーニングに関する一定の知識と技術を持っていなければ

ならない。また、これらの業務を確実に遂行するためには検査担当者は専任とすべきである。

日本マス・スクリーニング学会技術部会が平成17年11月に実施した調査では、現行の新生児スクリーニング検査施設では、年間3万件以上の検査を行っている場合は先天性代謝異常症、先天性甲状腺機能低下症、先天性副腎過形成症の検査ごとに検査担当者を専任としているが、1万件以下の施設では1人で全ての検査を行い、かつ他業務も兼務している。また、2万件前後でも兼任となっている施設が多いことから、タンデムマスによる新生児スクリーニングの導入を機会に、検査担当者の確保の点でも適正な年間検査数を処理できる検査施設の構築が必要と考えられた。

### 2) コンサルタント医師の設置

タンデムマスによる新生児スクリーニングの導入により、これまでのアミノ酸代謝異常3疾患、ガラクトース血症、先天性甲状腺機能低下症、先天性副腎過形成症の合計6疾患のスクリーニングに有機酸代謝異常症や脂肪酸代謝異常症が20疾患以上追加されることになる。日常検査での再採血および精査の判断には、高度で専門的な知識と経験を有する代謝異常専門医によるコンサルタント医師としての適切な助言・指導が必要となる。

現行スクリーニングで先天代謝異常症のコンサルタント医師が設置されているのは52施設中31施設であり、残りの21施設40%はコンサルタント医師が設置されていないのが現状であるが、タンデムマス導入に合わせて全てのスクリーニング検査施設にコンサルタント医師の設置が求められる。

### 3) スクリーニング関連部門との連携

新生児スクリーニングは単に検査を実施するのみでなく、スクリーニングの意義を保護者によく理解してもらうための教育、適切な濾紙血液検体の採取法、検査結果を正確に報告し、必要に応じて再採血や精密検査等の対応を迅速に実施できる体制が不可欠である。また、短期・長期のフォロー

アップによる予後調査、見逃し例の調査システムも確保する必要がある。このため、採血を担当する産婦人科医会及び小児科医会、精査・診断・治療機関である大学等の専門医療機関、保護者への教育及び事後措置等を行う自治体の母子保健担当部局（保健所、保健センターを含む）等、新生児スクリーニングに関連する全ての部門等との密接な連携が必須となる。従って、これらの体制整備するためには、スクリーニング連絡協議会のような協議機関の設置が重要である。このような体制の整備により、新生児スクリーニングシステムの継続的な改善も可能となる。

因みに、現行のスクリーニングで連絡協議会が設置されているのは52施設中28施設56%しかなく、今後の一層の改善が望まれる。

#### 4) 精度保証体制

タンデムマスによるスクリーニングにおいても、従来のスクリーニングと同様に正確な検査結果を提供するためには、検査前、検査、検査後における精度保証体制が確立されていなければならない。また、検査結果に疑義が生じた場合に対応できるようにしておくために、組織における責任体制を明確化し内部監査システムを構築しておく必要がある。

検査前の精度保証としては採血時期、採血用濾紙、採血量、採血後の濾紙血液の管理、検体の郵送頻度などは適切かどうかを確認することが必要である。検査の精度管理としては適切な検体受付、検体前処理、使用機器の保守管理、使用する試薬の品質管理、適切な内部精度管理の実施、妥当な検査結果の判定が行われていること等の確認が求められる。さらに検査後の精度管理としては、適切な検査成績報告と短期・長期フォローアップ等が確実に実施できているかどうか重要である。一方、外部精度管理については、わが国ではタンデムマススクリーニングに対応するプログラムがないことから、当分の間は年4回実施されている米国 CDC の新生児スクリーニング精

度管理プログラムに参加してその評価を受けることが望ましい。

#### 5) 機器の整備

タンデムマスによる新生児スクリーニングでは精密検査時に生化学的検査に加えて、血中・尿中のアミノ酸分析や有機酸分析が必要となる。また、札幌市における最近の経験から、一部の再採血例では尿中有機酸分析の実施が不要な再検査の繰り返しを避けることに有用であることが判明している。以上のことから、タンデムマススクリーニングを開始するにあたっては、二次検査及び精密検査などに必要な特殊検査としてガスクロマトグラフ質量分析計並びにアミノ酸分析計等を整備し、アミノ酸及び有機酸分析を可能として不要な再検査の繰り返しや精査時の緊急検査にも対応できるようにすることが望ましいと考えられる。

#### 6) 検査体制

現行スクリーニング実施機関でも、検査の一部を他機関に委託している検査施設は全国で3施設ある。成瀬<sup>2)</sup>が指摘しているように、このような検査体制は先天性甲状腺機能低下症スクリーニング開始時にラジオアイソトープを用いる特別な施設を必要としたために認められたものであり、検体の取り違い、検査の遅れなどが起きやすい等、事務的エラーの原因ともなる。また、検査の一部委託は検体の再郵送コスト、受付・成績発行事務重複等、検査コストの増加になる。従って、タンデムマス新生児スクリーニングを母子保健サービスの一環として実施していく場合には精度及びコストの面から、検査機関は従来の新生児スクリーニングも同時に実施できる施設であることが望ましいと考えられる。

しかしながら、現在の試験研究的なタンデムマス新生児スクリーニングでは希望者を対象として検査を実施していること、タンデムマスが整備された地域が限られていることから、いくつかの地域から検体を集めて一定の数を確保してその有効性を検討することが必要である。

さらに、試験研究の結果、タンデムマス

新生児スクリーニングを全国レベルで実施することが有効であるとされた場合、その実施体制の確立のために必要な施設及び機器の整備、適切な検査技術者の確保に要するコストが検査施設の集中化により現行スクリーニング実施機関で行うよりも有利な場合は、現行スクリーニングとタンデムマススクリーニング施設の分離も考慮されるべきである。実際に、米国ミネソタ州ではタンデムマススクリーニングはメーヨクリニック、その他のスクリーニングとフォローアップは州立衛生研究所で行うシステムが確立されている。

#### 7) 適切な年間検査検体数

タンデムマス 1 台の検体処理能力は、1 日 220 検体（確認検査検体、再採血検査検体、精度管理検体等を除く初回採血検体数として）で年間実稼動日数 230 日とすると初回採血検体数として約 5 万検体となる。そこで機器の整備と保守、試薬・器具などの購入、検査技術者の人件費、その他間接経費などから 1 検体当りの検査費用を年間検査件数 1 万人から 5 万人まで変えて検査コストを算出した。表 1 は機器整備でタンデムマスのみ整備した場合であり、その算出基礎は、タンデムマス 1 台 3500 万円、7 年間で減価償却として年間費用は 500 万円、年間保守契約は 200 万円とすると、検査機器関連で年間 700 万円となった。検査試薬及び検査器具は 1 件当たり 150 円、検査技術者 1 人の年間人件費は専任で 800 万円として 5 万件まで処理できるものとした。検体受付・成績発行業務に係る人件費は現行スクリーニングシステムの業務量で可能とした。また、研修に係る経費は年間 30 万円とした。さらに、人件費にはコンサルタント医師への報酬として年間 120 万円を追加し、合計 950 万円とした。さらに、電気水道光熱費、施設管理費、人事管理費等の間接経費は直接経費の 30% として算出した。

一方、上記 5) に記載した有機酸血症検査用の GCMS、アミノ酸分析用 HPLC を整備した場合の検査数別の検査単価を表 2 に

示した。機器の整備費が 2100 万円、7 年間の減価償却として年間費用は 300 万円、年間保守契約は 100 万円とすると、検査機器関連で年間 400 万円の増加となり、これを年間検査数で除したものを機器整備にかかる 1 検体あたりの単価として加えた。検査試薬・器具代として確認検査及び精密検査対象者を全スクリーニング数の 0.5% とし、1 件当たりの単価を 1,200 円とした場合、1 人あたりでは 6 円の増加となった。また、GCMS、HPLC 検査導入時の、GCMS、HPLC の維持管理に 0.3 人を必要とし、300 検体まで対応可能とすると、年間人件費は 5 万人以下のスクリーニング施設で 240 万円となり、1 万人では 240 円、5 万人では 48 円の増加となった。

年間検査検体数が 5 万件で 1 検体の検査コストはタンデムマスのみ整備で 648 円となり、確認検査及び精密検査時使用の GCMS、HPLC の整備まで含めると 829 円となった。一方 3 万人では 1.5 倍、2 万人では 2 倍、1 万人では 4 倍の増加となり、タンデムマスの検体処理能力を最大限に活用し、その費用投資効果を最大にするには 5 万人以上の検査の実施は有効であった。しかしながら、わが国で現行のスクリーニング検査を行っている 52 施設中、年間 5 万件以上の検査を行っているのは 7 施設、3 万件以上としても 11 施設 20% 程度であり、60% 以上は年間検査数が 2 万件以下であることから、効率的なタンデムマススクリーニングの実施には現行スクリーニング実施施設の統合も含めて、検体の集中化が課題となる。

また、昭和 52 年の先天性代謝異常症検査開始される際に、当時の厚生省心身障害研究班の勧告「先天性代謝異常症の早期発見方法に確立について」においても検査施設の規模は年間 3 万検体以上を最小単位とすべきであるとしており<sup>1)</sup>、現行スクリーニングの効率化のためにも一つのスクリーニング検査施設が適正な検体数を検査できるようにしていく必要がある。

#### D. 結論

タンデムマスによる新生児スクリーニングの検査施設では年間検査数 5 万件程度確保できること、十分に教育を受けた検査担当者を専任とすること、先天性代謝異常専門医をコンサルタントとしてスクリーニング関係者の連携がとれること、必要な精度保証プログラムによる検査体制を確保することなどが必要である。

#### E. 文献

- 1) 森山 豊：先天性代謝異常症の早期発見方法の確立について，日本医事新報，1977，2888号 110-113
- 2) 成瀬 浩：地方自治体における新生児スクリーニング実施のための各地域での責任分担と相互連携のためのシステム，日本マス・スクリーニング学会誌，1998，8，Suppl 2，6-10，1998
- 3) 福士勝 他：新生児マススクリーニング検査施設基準の見直し，厚生労働省科学研究補助金（子ども家庭総合研究事業）「わが国 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」報告書，2005，125-128

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

A.Yamaguchi,M.Yoshida,T.Shintani,T.Hi

mi,R.Kawguchi,K.Asakura,S.Nomachi,Y.Tagami,Y.Mizushima,M.Fukushi,N.Sato and K.Kikuchi: Screening for the mutation in DNA predisposed to hearing loss using noninvasive sample. 日本マス・スクリーニング学会誌，15 巻 3 号，33 - 39，2004.

##### 2. 学会発表

- 1)阿部敦子，福士勝、重松陽介：MS/MS 新生児スクリーニングの技術的側面，第 30 回日本医用マスペクトル学会年会(2004 年 9 月 8 - 9 日，大阪)
- 2)福士勝，本間かおり，吉永美和，大田紀之，藤田晃三，藤枝憲二，田島敏広，母坪智行：新生児内分泌疾患のスクリーニング - 問題点とその考え方 -：第 33 回日本マス・スクリーニング学会(2004 年 10 月 7 - 8 日，久留米)
- 3)福士勝：行政などと連携したタンデムマススクリーニングの実施体制の検討，第 48 回日本先天代謝異常学会(2004 年 11 月 16 - 18 日，熊本)

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 年間検査件数別の検査コスト（タンデムマスのみ導入時、単位：円）

年間検査数		1万人	2万人	3万人	5万人
直接 経費	検査機器+保守契約	700	350	235	140
	試薬、検査器具	150	150	150	150
	人件費	950	475	320	190
小計		1800	975	705	480
間接経費		630	341	247	168
総計		2430	1316	952	648

表2 年間検査件数別の検査コスト（タンデムマス、GCMS、HPLC 導入時、単位：円）

年間検査数		1万人	2万人	3万人	5万人
直接 経費	検査機器+保守契約	1100	550	367	220
	試薬、検査器具	156	156	156	156
	人件費	1190	595	400	238
小計		2446	1301	923	614
間接経費		856	455	323	215
総計		3302	1756	1246	829

## Ⅱ. 分担研究報告書

### 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

分担研究者 重松陽介（福井大学医学部教授）

## 分担研究課題

### 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

分担研究者 重松陽介（福井大学医学部教授）

#### 研究要旨

わが国におけるタンデム質量分析計による新生児代謝異常症マススクリーニングの有用性を実証するために、福井大学、島根大学、および札幌市、東京都、熊本県の現行マススクリーニング実施機関で、平成16年度の準備期間を経て、平成17年度からパイロット研究が開始された。その結果約70,000新生児をスクリーニングし、3-メチルクロトニルCoAカルボキシラーゼ欠損症や病型未確定複合カルボキシラーゼ欠損症を含む6例の患者を発見した。前者の疾患は福井大学での先行研究でも見つからなかった疾患であり、今後受検新生児数が増加した場合に対応すべき状況を示唆する結果であった。本スクリーニング事業の経費に関する検討も始まり、事業規模と関連した経費対便益の評価における基礎データを提供できるようになると判断された。疑陽性率と偽陰性率に関する評価において、カットオフ値の検討は重要であるが、本年度の研究事業では、分析システムが安定するとともに複数指標によるカットオフ値の評価が行われ、今後再採血率の減少が見込まれる。先行パイロット研究で発見された累計35名の対象疾患患児は早期治療の結果、概ね良好な発育発達が得られているが、新生児期発症の重症型患者2例が生体肝移植を受けており、今後このような高度医療による対応に関し適切な適応時期を含めた検討が必要と考えられた。

また分析法の精度の確認や改良が福井大学と大阪のマススクリーニング実施機関で行われ、アミノ酸分析においてはHPLC法と同様の高感度高精度分析であることが確認され、また無誘導体化分析法は簡便で安全かつ高精度であり、今後実際に研究事業に導入され経費削減にも寄与するであろうことが示された。

#### 研究協力者

藤田晃三（札幌市衛生研究所）  
北川照男（東京都予防医学協会）  
小林弘典（島根大学医学部小児科）  
田崎隆二（化学及血清療法研究所）  
岡野善行（大阪市立大学発達小児医学）  
和田芳直（大阪府立母子保健総合医療センター）

異なることが想定されている。

このパイロット研究での主たる検討課題は、精度管理を実施しつつ疑陽性頻度や見逃し例を検討すること、スクリーニング陽性者に対する精密検査システムを検討すること、わが国における対象疾患患者頻度を明らかにすること、発見患者に対する新生児期からの早期治療の効果を検討することである。前年度に準備した2大学（福井大学・島根大学）・3検査機関（札幌市衛生研究所・東京都予防医学協会・熊本化学及血清療法研究所）によるパイロット研究実施体制により、これらの課題への取り組みが行われた。また、更に実施地域を拡大する準備として、2検査機関においてタンデムマス法の精度の検討や新しい分析法の検討も行われた。

#### 研究目的

世界的に注目されているタンデム質量分析法による新生児マススクリーニング（タンデムマス・スクリーニング）は、乳幼児突然死症候群に関連した先天代謝異常症を新たに対象とするが、わが国におけるこれらの疾患の全容は明らかになっておらず、頻度も欧米と

## 研究方法

前年度と同様、福井大学、島根大学、札幌市衛生研究所、東京都予防医学協会、熊本化学及血清療法研究所に設置されているタンデム質量分析計 (MS/MS) を用いて研究が行われた。既報のもの[1]に基づき設定したサンプル処理法やMS/MS分析方法については、スクリーニング分析を行う中で、問題点の検討が行われた。前年度と同様、各施設において収集した既診断患者の濾紙血などの検体や、米国CDC (Centers for Disease Control and Prevention) より供与された標準濾紙血も分析し、精度などが検討された。

本研究が対象とする疾患は希少疾患であり、医療関係者や行政関係者の間においても認知度が低いため、啓蒙活動や関係機関への働きかけが検討された。

先行する福井大学では、福井県・広島県・徳島県・大阪市などでタンデムマス・スクリーニングを既報通り継続し、発見患者の病態評価のための特殊検査を実施し、その治療成績などについて調査した。

福井大学と大阪府立母子保健総合医療センターでは、試料の無誘導体化調整法を高性能MS/MS機器を用いて検討した。また福井大学と大阪市環境保健センターでは、アミノ酸分析でのHPLC法とMS/MS法との分析精度の比較を主として患者検体を用いて行った。

## 研究結果

平成17年12月までの直近1年間で、福井大学で約42,000新生児、その他の分析機関で約28,000新生児、計約70,000新生児のスクリーニングが行われた。この中で、プロピオン酸血症2例、メチルマロン酸血症1例、3-メチルクロトニルCoAカルボキシラーゼ欠損症1例、病型未確定複合カルボキシラーゼ欠損症1例、フェニルケトン尿症1例が発見された。

札幌市衛生研究所での研究事業では、現行のスクリーニング受検者の99%がタンデムマス・スクリーニングを受検し、その注目度は高かったものの患者は発見されなかった。既報のカットオフ値をそのまま使用した場合の疑陽性率は0.39%と比較的高かったため、指標値の組み合わせや測定値の機器による特性に合わせてカットオフ値が途中で改訂された。再検査や精密検査に当たってはコンサルタント医師との協議が必要で

あった。また、分析のランニングコストが計算され、内部標準の費用の占める割合が大きいたことが示された。機器の運用や管理に関して検査機関として対処すべきデータ蓄積が出来た。

東京都予防医学協会では、行政機関などとの調整が長引いたため研究事業開始が遅れ、受検新生児数は多くないが、当該施設の機器の分析特性の確認とカットオフ値の調整を行い、精度管理は良好に行えることを確認している。他の機関と同様、新生児に対する抗生剤の多用による本スクリーニングでの疑陽性率上昇への寄与の現状が既に明らかになっている。

化学及血清療法研究所では、熊本市内の大規模病院との協力で研究事業を行い、良好な分析精度を確認し、再検査率も0.29%と初年度としては良好な値となっている。

島根大学では、宮城県や近隣県の医療機関からの受検者に対して研究事業を実施し、約14,000新生児を分析した。再採血率は0.64%と比較的高率であったが、3例の患者を発見した。再採血率が高かった理由として、プロピオニルカルニチン高値、チロシン値高値、遊離カルニチン低値、中鎖アシルニチン軽度高値が挙げられた。分析検体は、現行のスクリーニング項目の測定が終了してから郵送されてくるため、本事業での結果報告が1ヶ月検診日を過ぎる場合もあり、試験研究での対応の困難性が示された。

福井大学での研究事業では、直近1年間の約42,000新生児の分析で、再採血あるいは直接精密検査が必要とされた新生児は36人であり、疑陽性率0.09%、的中率8%と計算された。既発見患者の追跡調査では、新生児期発症型メチルマロン酸尿症患者が4歳時に、同じく新生児期発症型アルギニノコハク酸尿症患者も3歳時に、生体肝移植術を受けていたが、その他の患者は概ね神経学的にも良好な経過を得ている。グルタル酸尿症I型3患者の病態評価指標の検討[2]が行われ、カルニチン投与の有用性を示唆する結果が得られた。

大阪市環境保健センターと福井大学でのHPLC法とMS/MS法とによる同一検体のアミノ酸分析値の比較検討の結果、独立して得られた分析値に良好な相関が得られ、同様の高感度高精度分析であることが確認され



た。

大阪府立母子保健総合医療センターでの無誘導体化MS/MS分析とHPLC法によるアミノ酸分析においても、各々の良好な再現性と相互の良好な相関が確認された。福井大学での無誘導体化MS/MS分析でのアミノ酸・アシルカルニチン分析でも良好な精度が示された。

## 考察

前年度の研究結果を踏まえ、本年度は、タンデムマス・スクリーニング研究事業を複数の検査機関において開始した。しかしながら、対象疾患に対する理解が医療機関や行政機関の関係者においても充分とはいええず、この事業の意義を明らかにするためには受検者数が未だ不足している。更に一般への広報や関係機関への働きかけが必要と考えられる。

しかしながら、こうした働きかけを行う上で、本年度の研究事業では有用な結果が得られたと考えられる。分析精度の確認や比較が更に行われた結果、タンデムマス法がアミノ酸分析において現行のHPLC法に置き換わる方法であることが示された。誘導体化無しの調整法を用いてより精度の高い分析が可能であることも示された。現行の新生児スクリーニング実施機関がタンデムマス法を実施した場合の問題点の検討も行われ、十分な数の受検者を対象としたスクリーニングが経済的にも有利であることも明らかになりつつある。

また何より、発見された患者の多くが早期治療により良好な経過をえていることは重要である。個々の対象疾患は先天性の希少疾患であり、早期発見早期治療の有用性の立証には更に多数の患者での長期の経過観察が必要であることは確かであるが、可能な限り確実な追跡調査を行い、外国での経験も参考にしながら医療介入の有用性を明らかにしていく必要がある。

一方、設定したスクリーニング指標によって対象外疾患が発見されたり、新たな病態が発見されたりすることは、現行のガラクトース血症スクリーニングにおけるシトリン欠損症の検出など、例が多い。今回発見された複合カルボキシラーゼ欠損症と考えられる症例での診断確定も検討課題である。このような場合の診断確定や病態研究における研究機関との連携は重要であり、日本先天代謝異常学会などとの連携により更に

病態解明を進める必要がある。

## 結論

本年度の研究で、わが国でも2大学・3検査機関によるタンデムマス・スクリーニング研究事業が開始され、受検新生児は全国出生の約7%程度となり、新たな疾患の診断も経験した。今後、更に受検者規模を拡大することで、わが国においてもタンデムマス・スクリーニング事業が対象疾患患者のQOL改善に寄与することを実証できるであろう。

## 文献

- [1] Shigematsu, Y et al: Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan. *J. Chromatogr. B* 2002, 776, 39-48.
- [2] Shigematsu Y, et al: Stable-isotope dilution gas chromatography-mass spectrometric measurement of 3-hydroxyglutaric acid, glutaric acid and related metabolites in body fluids of patients with glutaric aciduria type 1 found in newborn screening. *J Chromatogr B.* 823(1): 7-12, 2005.

## 研究発表

(研究協力者報告書を参照されたい)

分担研究課題: 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

## 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

### 研究要旨

福井大学で実施しているパイロットスタディは、前年と同様の実施地域において、直近の1年間で約42,000新生児・累計約299,000新生児の濾紙血を分析し、累計35名(頻度約1:8,500)の対象疾患患者を発見し、早期治療を行った。新生児期発症の重症型メチルマロン酸尿症1患児とアルギニノコハク酸尿症1患児は発達遅延を認め、平成17年に生体肝移植術を受けた。他の生存32患児では、プロピオン酸血症1患児を除き、成長発達は良好である。遊離カルニチン分析精度の向上や試料調整の安全性・簡便性向上などを目的として、誘導体化無しの試料前処理法を検討した。この分析法には比較的高価な高感度機器を必要とし、内部標準として市販されていない安定同位体標識グルタリルカルニチンを必要とするが、実用的な精度での分析が可能であることや、上記の目的を達成できるものであることが確認できた。

### 研究協力者

重松陽介 (福井大学医学部看護学科健康科学)  
畑 郁江 (福井大学医学部小児科)

れる。ただし、誘導体化を行わないとアシルカルニチンの分析感度が低下するので、質量分析計としては更に高感度な機種が必要であり、また分析対象物質の物理的特性も変化するので、そのような機器での分析の最適条件を検討した。

### 研究目的

このパイロットスタディでの検討課題の概要は、精度管理を実施しつつ疑陽性頻度や見逃し例を検討すること、スクリーニング陽性者に対する精密検査システムを検討すること、わが国における対象疾患患者頻度を明らかにすること、発見患者に対する新生児期からの早期治療の効果を検討することである。これらの検討のため、前年度と同様の実施地域とスクリーニング方法[1]でパイロットスタディを継続した。

わが国では、遺伝子変異検索結果からカルニチントランスポート異常症の頻度は1/40,000との報告[2]があるが、我々のパイロットスタディでは患児は1例も発見されていない。この疾患のスクリーニング指標は遊離カルニチン低値であるが、十分に大きな集団の分析にても本症患者が発見されてこない原因として、誘導体化前処理法では遊離カルニチン分析精度が不十分であることが想定されている。また、誘導体化法では塩酸を使用しており、ドラフト使用などの安全操作上の配慮が必要であり、誘導体化には手間や時間がかかり誤差も生じやすい。このようなことから、試料を誘導体化しないで試料を分析できることは、分析精度・

### 研究方法

実施地域は前年度と同様、福井県、広島県、徳島県、大阪市、その他の協力医療機関である。

分析機器は、福井大学医学部に設置されているタンデム質量分析装置TSQ7000に島津製作所製LC装置を接続し、既報[3]の方法でアミノ酸とアシルカルニチンを分析するとともに、新しく導入したAPI4000タンデム質量分析装置を用いて、無誘導体化サンプルの分析条件を検討した。

対象疾患については、前年度の検討から短鎖アシルCoA脱水素酵素(SCAD)欠損症はスクリーニング対象として適切でないと判断した。高チロシン血症I型のスクリーニングは別途2次検査を追加して行った。その他の点では、対象疾患とカットオフ値は前年度と同様とし、再検査あるいは精密検査の必要性を判定した。

対象者は、上記実施地域で出生した新生児であり、前年度と同様、文書を用いた説明により親権者から同意が得られた児について、濾紙血を分析に供した。

現行のスクリーニング濾紙血をこの研究に使用する場合は、地域のスクリーニング検査機関で濾紙血が一部切り離され、福井大学に転送された。

分析結果の報告は、再採血や精密検査の依頼も含め、地域のスクリーニング検査機関を通じて、あるいは直接研究協力医療機関に対して行った。

分析した濾紙血は、約3ヶ月間冷凍庫に保存された後、研究用に必要なものを除き、焼却処分した。

要精密検査対象者に対する診断確定は、前年度と同様、広島大学医学部小児科、京都大学医学部小児科、東北大学医学部、鹿児島大学分子病態生化学、福井大学医学部小児科などで、GC/MSによる尿有機酸分析、酵素活性測定、DNA解析などが行われた。発見された患者は各地域の大学病院の専門医の元で医学的管理を受け、その治療効果の判定のための特殊検査（尿中・血中有機酸分析、血中アシルカルニチン分析、濾紙血アミノ酸分析）は、福井大学医学部小児科で行われた[4]。

## 研究結果

直近の1年間で約42,000新生児の濾紙血を分析し、

3人の対象疾患患児（プロピオン酸血症、PKU、病型未確定の複合カルボキシラーゼ欠損症）を発見した。この間に再採血あるいは直接精密検査が必要とされた新生児は36人であり、疑陽性率0.09%、的中率8%と計算された。1997年からの累計では、2005年12月までにスクリーニングした新生児は約299,000人、発見した患者は35人であり、対象疾患患者の頻度は1:8500新生児となった。前年度には発見患者累計に含めていたSCAD欠損症とカルバミルリン酸合成酵素欠損症は、対象疾患からはずれたので、本年度の集計ではら疾患患児3例が除外されている。

表1に示したように、スクリーニングで発見された患者の直近の1年間における経過としては、繰り返す急性発症と発達遅滞を認めていた新生児期発症型メチルマロン酸尿症（MMA）患児が4歳で生体肝移植術を受け、症状の安定化を得ている。発達遅滞を認めていた新生児期発症型アルギニノコハク酸尿症患児も3歳時に生体肝移植術を受けた。言語発達遅延の見られていた軽症型プロピオン酸血症（PA）患児は、その後の症状の悪化はない。その他のPA患児は全て無症状で経過している。

表1 MS/MS新生児マススクリーニングで発見された患者とその臨床経過

<対象疾患>	<患者数>	<臨床経過>
<i>(脂肪酸酸化異常症)</i>		
MCAD 欠損症	3	1例で低血糖を伴う急性発症あり。3例とも正常発達
VLCAD 欠損症	2	2例とも低血糖急性発症なく正常発達
CPT-I 欠損症	1	急性発症なく正常発達
CPT-II 欠損症	1	急性発症なく正常発達
グルタル酸尿症 II 型	2	1例で低血糖急性発症を認めたが、2例とも正常発達
<i>(有機酸代謝異常症)</i>		
メチルマロン酸尿症	3	新生児期発症の重症1例は1歳までに死亡。同1例は発達遅延・急性発症あり4歳で生体肝移植術を受け症状安定。 B12反応性1患児は急性発症なく正常発達
プロピオン酸血症	8	6例は急性発症なく正常発達、 1例（最軽症型遺伝子変異）で言葉の遅れあり
グルタル酸尿症 I 型	3	急性発症なく正常発達
HCS欠損症	1	ビオチン反応型で急性発症なく正常発達
病型未確定MCD	1	無治療で無症状
<i>(アミノ酸代謝異常症)</i>		
フェニルケトン尿症	5	全例正常発達、1例はBH4反応型
アルギニノコハク酸尿症	1	新生児期発症型で発達遅延あり3歳時生体肝移植術
シトリン欠損症	4	乳児期に胆汁鬱滞性肝障害、全例正常発達

グルタル酸尿症 I 型 (GA1) 3 症例は、早期治療により、既に生後 6 ヶ月から 18 ヶ月の大脳基底核病変を伴った急性発症ハイリスク期間を過ぎているが、良好な神経学的発達が見られている。

脂肪酸酸化異常症患者においても、乳幼児期に頻回の感染症を経験しているが、グルタル酸尿症 II 型患者 1 例で低血糖を伴う急性発症がみられているものの、適切に治療されており、神経学的後遺症は見られていない。

病型未確定複合カルボキシラーゼ欠損症 (MCD) 患者では、濾紙血中の C50HAC (アシル基炭素数 5 のヒドロキシアシルカルニチン) 濃度はホロカルボキシラーゼ合成酵素 (HCS) 欠損症と同等であったが、血清中濃度は比較的低値であった。尿中有機酸分析での HCS 欠損症の化学診断指標有機酸濃度は異常度は軽く、経過中変動が大きかった。MCD 関連酵素活性測定では異常を認めなかった。無治療で経過を見ているが無症状である。

無誘導体化処理による分析法について検討した結果、高感度機器を使用した場合、ほとんどの分析対象物質について誘導体化処理と同等の感度と精度が得られること、グルタリルカルニチンなどの diacylcarnitine については、その他のアシルカルニチンに比べ分析感度が低下するため、安定同位体標識体を内部標準として高感度 MS/MS 法 (MRM 法) で分析する必要があること、また、diacylcarnitine はヒドロキシアシルカルニチンと分子量が同じになる場合があるので、分別定量上注意が必要であること、などが判明した。

無誘導体化処理分析法の検体前処理は、乾燥濾紙血打ち抜き片に内部標準を含むメタノール溶液を加え振盪抽出を行うのみである。この抽出液をそのまま LC による flow injection で分析機器に導入した場合、回路の目詰まりが発生するので、抽出液は遠沈操作により粒子状物を除く必要があった。分析条件の最適化は未だ出来ていないが、暫定的に以下の通りの分析が可能であった。サンプルは 13  $\mu$ l を約 1.3 分毎に注入し、可変流速 (0.7 ml/min  $\rightarrow$  0.05 ml/min  $\rightarrow$  1.5 ml/min) で 50 秒間 MS/MS 分析データ記録を行った。移動相は 0.05% ギ酸含有 95% メタノールと 0.05% ギ酸含有 90% アセトニトリルの 1:1 混合液を用いた。アシルカルニチンは product ion m/z 85 の precursor ion scan 分析し、アミノ酸と glutarylcarnitine など高感度分析が必要なアシルカルニチンは MRM 分析した。

この分析法により遊離カルニチンを定量した場合、

誘導体化法での値より低値となった。アミノ酸測定においても、特にセリンの定量値が誘導体化法での値より低値ではばらつきも少なかった。一方、グルタミンやアルギノコハク酸の分析については内部標準物質の選定や MS/MS 分析条件設定が困難であった。

## 考察

タンデムマス新生児スクリーニング・パイロット研究は 8 年目となり、順調に検査実績を積み重ねることが出来たが、一方で確定診断が困難な症例がスクリーニングされてくることも判明した。現在のパイロットスタディでは、主要な対象疾患についての酵素診断・遺伝子診断が実施できる体制を作っているが、このような症例については、関連疾患の研究を行っている大学や研究機関に研究的検査を依頼することになる。日本先天代謝異常学会での共同研究体制も模索していく必要がある。

また、早期発見された患者への医療介入により、最重症型患者を除き、概ね良好な治療効果が得られることも明らかに出来た。少数の最重症型患者についても、肝移植といった高度医療での対応がなされており、その適応時期や条件について検討が進めば、早期発見することのメリットが更に高まると考えられた。

また、補酵素治療が有効な疾患が発見され治療されているが、例えば HCS 欠損症でのピオチンや BH4 反応型 PKU での BH4 治療については、保険での治療が出来ないとか、治療費の家族負担が過大であるとかの問題がある。効果を確実に得るための治療法の社会的認知に向けた取り組みも必要と考えられる。

分析方法の改良については、誘導体化無しの調整法を採用することで、分析精度が向上し疑陽性・偽陰性率を低減できるだけでなく、試料調整費用の低減と分析時間の短縮の点でもメリットがあり、1 検査機関でのスクリーニング規模の拡大が容易になると考えられる。マススクリーニングの実施体制を再構築する上で 1 つの重要な要素になるであろう。

## 結論

タンデムマス新生児スクリーニング・パイロット研究の継続により、早期からの医療介入により良好な治療効果が得られる対象疾患が着実に確認されて来ている。今後、分析方法の改良、診断確定法の充実、治療法の最適化により、疑陽性率や偽陰性率の低減が達成され、発見患者の QOL が改善すれば、タンデムマス・