

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 18 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 山口清次

平成 19 (2007) 年 3 月

(3 年目)

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) 稀少遺伝性疾患の追跡調査システム構築の検討	21
松原洋一、青木継稔、大浦敏博、大原 信、奥山虎之、栗山進一、小林圭子、坂本 修、清水教一、下澤伸行、杉江秀夫、鈴木康行、田中あけみ、辻 一郎、福田冬季子、山口清次	
2) 新しい新生児マススクリーニングで発見される疾患に関する小児慢性特定疾患治療研究事業での登録状況	24
加藤忠明、顧 艶紅、原田正平、重松陽介、山口清次	
3) 島根大学で診断した有機酸・脂肪酸代謝異常症の自然歴の検討	28
長谷川有紀、小林弘典、遠藤充、内田由里、高橋あんず、山口清次	
4) HPLCによる有機酸脂肪酸代謝異常症の酵素診断系の確立	34
佐倉伸夫、但馬 剛	
5) タンデムマスと培養線維芽細胞を用いた脂肪酸 β 酸化能の評価	39
遠藤 充、小林弘典、長谷川有紀、山口清次	
6) 遺伝子診断 ゲノム解析によるピットフォール：T2欠損症、SCOT欠損症の解析から	43
深尾敏幸	
7) 新しい新生児マススクリーニングシステムにおける質量分析法の有用性	46
猪口隆洋、田代恭子、青木久美子、稲場美佐、松本かおり、原 千尋、松下優美、松石豊次郎、芳野 信、渡辺順子、大部敬三	
8) 金沢医科大学のろ紙尿による新生児マススクリーニング試験研究	50
ー化学診断からモニタリングまでー	
久原とみ子、大瀬守眞、井上義人	
9) これまでに診断したCPT I 酵素欠損症の臨床的プロフィールについて	55
高柳正樹	
10) 宮城県における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	57
ー2年間のまとめー	
大浦敏博、坂本 修、島田美香、齊藤郁磨、名古屋裕子、一條敦子、針生敬子、山本俊夫、遠藤善宏、秋山和夫、白石廣行、小林弘典、長谷川有紀、山口清次	
11) LC/MSにおけるムコ多糖症マススクリーニング法の開発	60
小熊敏弘、戸松俊治、折居忠夫	
12) ムコ多糖症 I 型・II 型の全国実態調査（一次調査結果）	62
鈴木康之、折居忠夫、田中あけみ、奥山虎之、衛藤義勝、井田博幸	
13) ムコ多糖症に対する治療効果判定のためのバイオマーカーについて	63
田中あけみ、坂口知子、藤本昭栄、澤田 智	

14) ムコ多糖症 I 型酵素補充療法からみた早期発見の必要性について	65
奥山虎之、田中藤樹	
15) 新生児スクリーニング検査施設基準の検討	67
－新生児スクリーニングの検査費用と検査施設規模－	
福士 勝、藤田晃三、梅橋豊蔵、山口清次	
16) 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	71
大日康史、菅原民枝	
17) 多段階スクリーニング検査法の最適化に関する検討	78
谷原真一、山口清次、頼藤貴志	
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)	83
1) 「タンデムマス・スクリーニング」における疑陽性例低減のための技術改良と効果	86
重松陽介、畑郁江	
2) 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 (第 2 報)	89
田崎隆二、中村公俊、武田聖子、藤田春雄、木脇弘二、三淵浩、請園なぎさ、 遠藤文夫、梅橋豊蔵	
3) タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニング	92
－東京都におけるパイロット研究 第 3 報－	
北川照男、石毛信之、鈴木 健、原 淳、穴澤 昭、大和田操、重松陽介、山口清次	
4) 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 2	99
野町祥介、太田 優、坂上絵理奈、臼井知美、阿部敦子、太田紀之、福士 勝、 藤田晃三、長尾雅悦、窪田 満	
5) 島根大学におけるタンデムマスによる新生児マス・スクリーニング 2006 年の成績	105
小林弘典、長谷川有紀、遠藤充、山口清次、重松陽介	
6) 大阪市における 5 年間のタンデムマスによるマス・スクリーニングの結果	108
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	
7) 検査施設におけるアミノ酸・アシルカルニチンの無誘導体化測定	113
稲岡一考、竹島清美、中村しのぶ、入江明美、宮城晶子、畝川謙太郎、宮道徹、 中山雅弘、和田芳直、成瀬浩、前田昌子、鈴木恵美子、渡辺倫子、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)	121
1) 新生児マススクリーニング検査後の濾紙血の保管と目的外使用に関する意識調査	126
－インターネットによる一般市民および医師集団調査－	
原田正平、佐藤ゆき、顧 艶紅、掛江直子、加藤忠明、芳野 信、藤井智恵子 新宅治夫、大和田操、梅橋豊蔵	
2) 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	131
－平成 18 年度追加調査を加えての成績のまとめ－	
佐々木 望、佐藤浩一、中村伸枝、掛江直子、原田正平	

3) 新生児マス・スクリーニングで発見されたフェニルアラニン水酸化酵素異常症の 長期予後に関する研究 大和田操 1)、中林啓記 2)、鈴木 健 3)	----- 137
4) 新生児マススクリーニング検査後の濾紙血の保管と目的外使用に関する意識調査 —日本マス・スクリーニング学会会員と久留米大学病院職員調査— 藤井智恵子、芳野 信、佐藤ゆき、掛江直子、顧 艶紅、加藤忠明、新宅治夫、 大和田操、梅橋豊蔵、原田正平	----- 141
5) 新生児マススクリーニング検査後の濾紙血の保管と目的外使用に関する意識調査 —PKU 親の会と国立成育医療センター病院職員調査— 佐藤ゆき、顧 艶紅、掛江直子、加藤忠明、芳野 信、藤井智恵子、新宅治夫、 大和田操、梅橋豊蔵、原田正平	----- 146
6) 札幌市における検査済みろ紙血の保存・利用に関する現状と問題点 藤倉かおり、野町祥介、吉永美和、太田優、太田紀之、福士勝、藤田晃三	----- 152
7) 新生児マススクリーニング対象疾患児の保険契約の動向について —保険会社および平成 18 年度 PKU 親の会へのアンケート調査結果の報告— 小松祥子、新宅治夫、平田陽一、松原洋一、原田正平	----- 156
8) 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 鈴木恵美子、渡辺倫子、前田昌子、成瀬 浩、平原史樹、望月孝一、山上祐次、 安片恭子、田崎隆二、九曜雅子、原田正平	---- 161
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 165
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 171

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

新しい検査技術であるタンデムマスをつわが国の新生児スクリーニングに導入すべきか、社会的、臨床的効果はどうか、また導入する場合に必要な体制は何かを中心に検討した。この目的のために、以下の分担研究に分けて研究を行った。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。今年度主な研究成果を以下に示す。

1) スクリーニングで発見される疾患は稀少疾患であり、多くの小児科医にとってなじみが少ないので、情報を集中管理することが患者との情報交換および治療法向上に役立つ。個人情報保護に配慮しながら国立成育医療センターのサーバーに接続するシステムを作り、全国規模のデータ収集システムを検討した。有機酸・脂肪酸代謝異常患者の 69 名の同意を得て登録を進めている。

2) 新しいスクリーニング対象疾患のうち、小児慢性特定疾患治療研究事業の対象となっている疾患の患者 558 名の臨床情報を解析した。また発症した後に診断された患者は、新生児スクリーニングで診断された患者よりも予後が著しく不良であることが明らかにされた。

3) 新しいスクリーニング対象疾患の診断支援のために、HPLC を用いた白血球中の酵素活性測定法の検討、培養細胞とタンデムマスを用いた脂肪酸代謝異常の簡便な酵素診断法、および遺伝子解析による確定診断法の有用性を確認し、さらに GC/MS による診断支援の体制作りを進めた。

4) 新しい対象疾患の診療支援を目的として、脂肪酸代謝異常である CPT1 欠損症患者 9 例の臨床的検討をしたところ、発症時期は 9 ヶ月～4 歳、症状は、ライ症候群、急性脳症、遊離カルニチン高値、家族歴の異常が多かった。またパイロットスタディーの中で発見された 2 名の患者（CPT1 欠損症と VLCAD 欠損症）の臨床経過を解析したところ一般検査の異常は軽微であった。

5) ムコ多糖症のスクリーニングを目的として、血液ろ紙と LC/MS/MS を用いるスクリーニング法を開発した。今後コストを意識しながら実用化に向けた検討が必要である。

6) 代表的なムコ多糖症の病型の臨床的検討を行った。患者数はハーラー症候群：ハンター症候群＝27%：73%の割合であった。さらに治療効果判定に役立つマーカーとして血中ヘパラン硫酸値が有用であること、および開発された酵素補充療法（ムコ多糖症 I 型に対するラロニダーゼ）を 3 名に応用したところ著しい治療効果が観察された。

7) 新技術を導入する場合の検査施設のあり方を検討した。年間検査数を 3 万以上として、ランニングコストを計算した。一つの施設で年間 3 万検体以上を検査する体制を作れば、現行スクリーニングのコストとほとんど変わらず、タンデムマスを導入できることが明らかにされた。

8) 費用対効果：年間 120 万出生で 19 疾患をタンデムマスでスクリーニングすると仮定すると、発見予想患者数は 148 人で、増分費用便益比は 1.91～2.73 と計算された。また 1 QALY 獲得に必要な費用は 181 万～273 万円と計算され、費用対効果は良好であることが示された。

9) タンデムマスによるパイロットスタディーでは、平成 18 年に研究班で約 10 万検体以上を分析し（わが国の出生数の約 9 %）、9 名が発見された。早期介入によって全例が良好な経過をとっている。

10) タンデムマスの再採血率は 0.35%～0.36%であった。現行のガスリーテストのそれよりも良好である。

11) タンデムマス分析のコストを下げ、分析時間をさらに短縮させるために、検体の非誘導体化を検討した。アシルカルニチン・アミノ酸測定精度が良好なことが確認された。

12) スクリーニングで発見されたクレチン症患者の長期的 QOL を、52 名を対象に行ったところ、成人後の体格はほぼ正常で服薬状況は比較的良好であった。結婚・就業・学歴・健康保険の加入等についても大きな問題はなかった。

13) 成人後の担当診療科は、小児科関連の担当科で管理している患者が 7 割以上を占めていた。

14) 成人して医療補助がなくなった後、「治療費に負担を感じている」、または「少し負担を感じている」という患者は 6 割以上を占めた。

15) 生活の満足度に関する調査を中学生 59 名、高校生 39 名、高等学校卒業以上 43 名を対象に調査したところ、どの年齢においても健常人と比較して QOL の低下は認められなかった。

16) 新生児スクリーニング対象疾患児への保険契約の動向調査を行った。回答のあったのべ 124 家族中 30 家族が加入手続き時に告知していた。うち 5 家族は入院保障の特約なしで加入していた。

17) スクリーニングで発見されたフェニルアラニン水酸化酵素異常症の長期予後をも、PKU28 例、高 Phe 血症 10 例を対象に追跡調査した。血中 Phe 濃度は大部分が年齢毎の許容範囲にあり、Phe 摂取量は同年齢健常児の約 1/5～1/3 であった。神経学的発達は全例正常範囲であった。

18) スクリーニング外部精度管理へのブラインドサンプル導入は、いずれの自治体においても順調に行われている。

19) 検査済みろ紙血の保管と目的外使用に関する意識調査を行った。使用済みろ紙血の利用について 7～9 割の人が、検査技術の維持、向上、災害犠牲者などの個人の特定、自分や家族のための健康問題や医学研究、社会のための健康問題や医学研究の目的への利用に肯定的であった。検査済みろ紙の保存・利用の承諾を求めた札幌市での結果では、承諾率は全体で約 93%であった。

結論：わが国の新生児スクリーニング体制を立て直すために、現行スクリーニングの効果と問題点を検証して、新しい検査技術の導入を機に体制を立て直すべきである。本年度本研究班の目的としたことを概ね達成できたと思われる。

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）

A. 研究目的

わが国で新生児マススクリーニング事業が始まって 30 年が経過する。この間、取り巻く環境の変化（少子化の進行、経済状況の変化など）、先天代謝異常の検査技術、治療技術の開発などにより、わが国の新生児スクリーニングのあり方について見直す時期に来ている。最近世界的に普及しつつあるスクリーニング検査技術である「タンデムマス」を導入すれば対象疾患が 20 種類以上に拡大できるといわれている（図 1）。わが国におけるタンデムマス導入の検討、タンデムマスによる発見頻度、タンデムマスを導入した際に必要となる稀少疾患の診断支援体制、診療支援体制、患者追跡体制、および費用対効果の検討を行った。また新しい治療法が開発されつつあるムコ多糖症のスクリーニング法について検討した。新技術導入を機に効率的な体制を確立するため、検査施設基準の見直し、現行スクリーニングの効果の検証、精度管理、患者追跡体制などの現行スクリーニングの問題点についても検討した。

B. 研究方法

本研究班では以下の 3 つの分担研究を進めた。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。

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. 患者家族と研究者、行政、検査施設の間のネットワーク作り

スクリーニングで発見された患者の登録、長期追跡を行なうことを目的として、個人情報保護

に配慮しながら国立成育医療センターのサーバーに接続するシステムを作り、全国規模のデータ収集システムを検討した。有機酸・脂肪酸代謝異常患者の登録を行なった。

b. 新しいスクリーニング対象疾患の自然歴、臨床経過の検討

タンデムマスで発見される疾患のうち、小児慢性特定疾患治療研究事業の対象となっている疾患の患者 558 名の臨床情報を解析した。また島根大学で診断した有機酸・脂肪酸代謝異常症患者の臨床経過を調査した。

c. 新しいスクリーニング対象疾患の診断支援体制の検討

タンデムマス・スクリーニングで発見される疾患の診断支援として、HPLC を用いた白血球中の酵素活性測定法の検討、培養細胞とタンデムマスを用いた脂肪酸代謝異常の簡便な酵素診断法を検討した。また遺伝子解析による確定診断法、および GC/MS による診断支援について検討した。

d. 新しいスクリーニング対象疾患の診療支援体制の検討

脂肪酸代謝異常である CPT1 欠損症患者 9 例の臨床プロフィールを検討した。また、タンデムマス・スクリーニング・パイロットスタディーの中で発見された 2 名の患者（CPT1 欠損症と VLCAD 欠損症）の臨床経過を解析した。

e. ムコ多糖症のスクリーニングの検討

血液ろ紙と LC/MS/MS を用いるスクリーニング法開発について検討した。ムコ多糖症で蓄積する GAG を酵素によって二糖類まで分解して LC/MS/MS で分析した。また代表的なムコ多糖症である I 型（ハーラー症候群）と II 型（ハンター症候群）の患者数を調査した。さらにムコ多糖症 I 型、II 型、III 型患者の重症度判定、治療効果判定に役立つマーカーの検討、開発された酵素補充療法（ムコ多糖症 I 型に対するラロニダーゼ）の効果を検討した。

f. 新技術を導入する場合の検査施設のあり方の検討

年間検査数を 3 万および 5 万として、機器整備

費、減価償却費、保守経費(年間機器価格の20%)、分析経費、事務経費、人件費をもとにランニングコストを計算し、検査施設あたりの適正な検査数を検討した。

g. タンデムマススクリーニングの費用対効果の検討

スクリーニングにかかる経費、効果の増分、増分費用効果比をもとに増分純便益を産出した。パラメータの設定は、文献や専門家の意見をもとに設定した。またスクリーニングの感度と特異度の関係について検討し、効率的なカットオフラインの設定について検討した。

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5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種類、頻度、転帰および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の検証を行った。すなわち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、患者の追跡体制について検討した。

a. 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

平成17年度調査に回答の無かった施設など140施設を対象として新たに第一次調査を実施し、対象症例が通院中の22施設に第二次調査を順次施行した。

最終的に回答を得られたのは前年度分と合わせ157名で、内訳は中学生59名、高校生46名、高等学校卒業以上52名であった。

b. 新生児スクリーニング対象疾患児への保険

契約の動向調査

フェニルケトン尿症(PKU)親の会の協力を得て、平成16、17年度に引き続き、簡易保険加入状況等についてアンケート調査を行うとともに、民間保険会社38社の動向調査をおこなった。

c. スクリーニングで発見されたフェニルアラニン水酸化酵素異常症の長期予後に関する調査

新生児スクリーニングで発見され、乳児期早期からフェニルアラニン(Phe)摂取制限食治療を開始した患者38例を対象として5~25年間の長期追跡調査を行った。

d. 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

平成17年度は神奈川県、埼玉県で試験的に実施、平成18年2月からは千葉県、同年12月からは熊本県、平成19年1月からは富山県で実施している。

e. 検査済みろ紙血の保管と目的外使用に関する意識調査

専門家集団として日本マス・スクリーニング学会員(MS学会員)398人、一般医療職集団として久留米大学病院職員(久大病院職員)1,190人および国立成育医療センター職員(センター職員)751人、PKU親の会会員(PKU会員)351人、を対象とし、検査済みろ紙血の目的外使用の適否に関して自記式質問票による意識調査を行った。それに加え、インターネットによる一般市民約2,000人および医師集団約5,900人を対象とした調査を行った。

また検査済みろ紙血の保管・目的外使用に関し「了承します」「了承しません」を新生児スクリーニングの申込書に保護者が記入する方式を、平成16年4月からとっている札幌市における承諾率、問題点、ろ紙血の保管場所の節約方法に関して検討した。

C. 研究結果

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. 患者家族と研究者、行政、検査施設の間のネットワーク作り

タンデムマススクリーニング対象疾患のうち、2003～2005年に把握された有機酸・脂肪酸代謝異常患者は120名あったが、登録の同意が得られた患者数は69例であった。死亡例や重篤な経過をとった患者の登録は少ない傾向があった。登録症例の偏りは疾患の全体像を把握するためには障害となる。これらの事実をふまえて登録システムを推進してゆく必要がある。

b. 新しいスクリーニング対象疾患の自然歴、臨床経過の検討

小児慢性特定疾患（小慢）の登録患者の解析：小慢事業の対象となっている疾患（有機酸脂肪酸代謝異常）15種類558名の臨床情報を解析した。多い順に、メチルマロン酸血症147例、シトルリン血症（シトルリン欠損症を含む）118例、プロピオン酸血症65例、高チロジン血症60例（新生児一過性が相当数含まれているものと推測される）、グルタル酸血症44例、マルチプルカルボキシラーゼ欠損症27例で、また脂肪酸代謝異常では、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ（CPT1型と2型）33例、中鎖アシル-CoA脱水素酵素（MCAD）欠損症5名、極長鎖アシル-CoA脱水素酵素（VLCAD）欠損症2例などであった。小慢事業は家族の希望によるところがあり、把握される患者数は必ずしも正確ではない。今後公的事业としてこれらを対象としたスクリーニングが開始される時、患者の登録、長期追跡システムの整備を進める必要がある。

発症後に診断された患者の臨床経過の調査：スクリーニングでなく発症後に診断された患者を対象にアンケート調査したところ、有機酸血症の約半数は新生児期に発症し、さらにその半数は早期に死亡した。脂肪酸代謝異常の新生児期発症は約20%以下であった。乳児期以降に感染などを契機に急性発症する症例が多かった。乳児期以降に発症した患者23名中14例（61%）が正常発達していた。

c. 新しいスクリーニング対象疾患の診断支援

体制の検討

HPLCと白血球を用いた酵素診断法：HPLCを用いた白血球中の酵素活性測定法を確立して、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、イソ吉草酸血症、グルタル酸血症、メープルシロップ尿症、ヒドロキシメチルグルタル酸血症（以上有機酸血症）、MCAD欠損症、VLCAD欠損症の酵素測定を行ない、その有用性を確認した。

培養細胞とタンデムマスを用いた脂肪酸代謝能の評価法：培養細胞とタンデムマスを用いた脂肪酸代謝異常の簡便な酵素診断法を確立した。MCAD欠損症、VLCAD欠損症およびグルタル酸血症2型の酵素診断が可能であることを確認した。

遺伝子解析による診断法：遺伝子解析では、最近ではゲノムのエクソン近傍にプライマーをおいて簡便に解析されることが多いが、一方かまたは両方のアレルの遺伝子変異を同定できないケースも少なくない。ケトン体代謝異常であるT2欠損症（ β ケトチオラーゼ欠損症）の遺伝子解析を通じて、ゲノム解析で診断できないとき、cDNAまたはLong range PCRによって診断できりことも少なくないことを示した。例えば、大きな挿入、欠失および重複などが明らかになる可能性があることを示した。こうしたピットフォールを念頭において遺伝子診断に生かすことが重要である。

GC/MSによる尿中有機酸分析：久留米大学では新生児の尿中有機酸分析を行なうマススクリーニングを試行している。これまで69,000人をスクリーニングして16疾患57症例（約1,200人に1人の頻度）を見出した。金沢医科大学では、約23,000人をスクリーニングして約1,000人に1人の先天代謝異常を発見した。シスチン尿症も発見された。タンデムマスに比べ発見頻度自体は高い。

d. 新しいスクリーニング対象疾患の診療支援体制の検討

CPT1欠損症の臨床的検討：CPT1欠損症9例を検討した。発症後診断は7例、マススクリーニング発見例は2例であった。7家系中3家系に同胞の若年死亡の家族歴があった。発症時期は生後9ヶ月から4歳であった。発症時の臨床症状は、ラ

イ症候群（3例）、急性脳症・傾眠・低血糖（3例）などであった。血中遊離カルニチンは上昇することが多いが、時々正常範囲を示すこともあるので疑われたら繰り返し測定することを念頭におく必要がある。酵素活性は6例中5例が活性低下を示した。1例は正常の30%であった。

タンデムマス・スクリーニングで発見された2症例の臨床的検討：タンデムマス・パイロットスタディーに参加している宮城県で、平成18年度に発見された患者2例の臨床的検討を行った。症例1（CPT1欠損症）では、新生児期に精査したところ、遊離カルニチンはさらに著増して本症に典型的となった。酵素活性は正常の11～26%を示し、遺伝子異常も判明した。MCT強化ミルクで食事指導をしているが1歳現在無症状である。症例2（VLCAD欠損症）は、血中CK 261、尿中有機酸分析で軽度のジカルボン酸尿がみられた。MCT強化ミルクを投与しながら経過観察中であるが、生後7ヶ月現在正常に発育発達している。

e. ムコ多糖症のスクリーニングの検討

血液ろ紙とLC/MS/MSによるムコ多糖症スクリーニング法：ムコ多糖症（MPS）で蓄積するGAGを二糖類まで分解してLC/MS/MSで分析した。ケラタン硫酸由来の二糖類、ヘパラン硫酸由来、コンドロイチン硫酸由来の二糖類のLC/MS/MS分析では、CV値12%以下であった。3例のムコ多糖症I型の血液ろ紙を分析したところ、3例ともに正常から明らかに区別された。酵素補充療法中の患者の二糖類は正常範囲にあった。血液ろ紙を用いるスクリーニングが可能であるが、分析コスト、タンデムマス機器の問題など実用化の問題が残されている。

ムコ多糖症患者数の調査：将来スクリーニングされる場合の費用対効果を検討する目的で、ムコ多糖症の患者数をアンケート調査したところ、171例が集計された。内訳は、I型（ハーラー症候群）39名（23%）、II型（ハンター症候群）132名（77%）であった。

ムコ多糖症のバイオマーカーの検討：ムコ多糖症I型、II型、III型患者の血中ヘパラン硫酸、ケ

ラタン硫酸を測定したところ、血中ヘパラン硫酸値が診断のみならず、治療効果判定のバイオマーカーとして有用であることがわかった。

酵素補充療法（ラロニダーゼ）の臨床的効果の検討：ムコ多糖症I型、II型、VI型の酵素補充療法が確立されている。このうち、I型に対する酵素製剤（ラロニダーゼ）が平成18年12月に承認された。ムコ多糖症I型患者3名（1歳、2歳、8歳）に対するラロニダーゼの臨床的効果を検討したところ3例ともに尿中GAGの低下、肝腫大の改善、皮膚症状、中耳炎、聴力、知的発達などの改善が認められた。新生児スクリーニングが実現すればより大きな効果が期待できる。

f. 新技術を導入する場合の検査施設のあり方の検討

現行スクリーニングの検査費用：現行の6疾患検査では、年間3万検体分析した場合、1検体当たりの検査費用は2,621円、5万検体検査施設で2,347円と計算された。

タンデムマスを導入した場合の検査費用：クレチン症などと同じ検査施設にタンデムマスを導入した場合の検査費用は、年間3万検体分析施設で2,735円となり、5万検体検査施設で2,484円と計算された。

タンデムマスだけ独立した検査施設で行う場合の検査費用：タンデムマス検査だけを独立して行なう場合、タンデムマス検査費用は、年間3万検体分析施設で1,350円、5万検体検査施設で1,280円と計算された。

以上より検査施設は年間3万検体以上を扱う方が望ましく、また可能ならば、タンデムマス以外の検査と同一施設でスクリーニング検査を行うと効率が良い。

g. タンデムマススクリーニングの費用対効果の検討

年間120万出生で19疾患をスクリーニングすると仮定した場合、発見予想患者数は148人と計算された。検査費用3,000円、採血費用5,000円と仮定して計算すると、増分費用便益比は1.91～2.73と計算された。また1QALY獲得に必要な

費用は 181 万～273 万円と計算された (1QALY 当り 600 万円以下が好ましいといわれている)。これらの値は検査費用、採血費用をこれより低く設定すればさらに良くなる。

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)

a. タンデムマスによるパイロットスタディー

平成 18 年の患者発見状況：平成 18 年 12 月までの直近 1 年間で、福井大学で約 47,000 新生児、その他の分析機関で約 53,000 新生児、計約 100,000 新生児のスクリーニングが行われた。1 年間に 9 名 (イソ吉草酸血症 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、3-メチルクロトニル-CoA カルボキシラーゼ欠損症の母の子 1 例、極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症 1 例、CPT1 欠損症 1 例、グルタル酸尿症 II 型 1 例、フェニルケトン尿症 1 例、シトリン欠損症 2 例) が発見された。またわが国で最初にタンデムマス・スクリーニングのパイロットスタディーを行っている福井大学のデータとあわせると、約 42 万人検査して 44 名 (頻度 1:9,600) の患者を発見したことになる (表 1)。欧米から報告されている発見頻度は 1:5,000 であり、日本の頻度は欧米の約 1/2 である。

再採血率：再採血率は 0.35%～0.36%であった。疑いに上がった疾患としてはグルタル酸尿症 II 型 (0.13%)、カルニチントランスポータ異常症 (0.06%)、イソ吉草酸血症 (0.05%) が比較的多かった。

イソバレリルグリシン定量：ろ紙血 C5 アシルカルニチン高値例 (0.59%) について、二次検査としてろ紙血中イソバレリルグリシン定量を試行した。イソバレリルグリシン濃度はイソ吉草酸血症患者新生児期ろ紙血では 0.6～1.1～80.0 nmol/ml であった。

b. 高チロシン血症 I 型のスクリーニング

ろ紙血中チロシン濃度が 200 nmol/ml を越える例 (1.79%) について、サクシニルアセトン定量したが、カットオフ値 5 nmol/ml を越える例は

なかった。本症を発見するためには、新生児期ろ紙血でチロシン高値とサクシニルアセトンの上昇を確認する必要がある。

c. 非誘導体化試料の検討

非誘導体化調整法を改良してタンデムマス分析したところ、アシルカルニチン・アミノ酸測定精度葉良好であることが確認された。非誘導体化が実用化すればコスト、分析時間の面で有利となる。

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)

a. 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

現在の管理・服薬状況、就業・保険加入状況、学歴・結婚等に関する調査：対象は 52 名で、成人患者の体格はほぼ正常で服薬状況は比較的良好であった。結婚・就業・学歴・健康保険の加入等についても特に一定の傾向は認めなかった。

担当診療科：現在でも小児科関連の担当科で管理している患者が 7 割以上を占めていた。

長期にわたる治療費などの問題：治療費に負担を感じている患者が、「少し負担」を含めると 6 割以上を占め、病名を告知して生命保険に申し込んだ場合半数の例で加入を断られていた。

生活の満足度に関する調査：中学生 59 名、高校生 39 名、高等学校卒業以上 43 名を対象として調査したところ、どの年齢においても健常人と比較して QOL の低下は認められなかった。

b. 新生児スクリーニング対象疾患児への保険契約の動向調査

有効回答数は 122 通、有効回答率は 36%であった。のべ 124 家族中 30 家族が加入手続き時に告知していた。このうち 2 家族は担当者の判断で告知を避け、5 家族は入院保障の特約なしで加入していた。民間保険会社 14 社から回答があり、日本郵政公社の 4 条件と比較して、制限なしが 3 社、制限付きが 9 社、加入不可が 1 社、該当商品なしが 1 社であった。

c. 新生児スクリーニングで発見されたフェニ

ルアラニン水酸化酵素異常症の長期予後に関する調査

PKU28例、高Phe血症10例の経過を追跡調査したところ、血中Phe濃度は大部分が年齢毎の許容範囲にあり、Phe摂取量は同年齢健常児の約1/5～1/3であった。神経学的発達は全例遅れが無く、痙攣、脳波異常、頭部MRI異常は認めなかった。

d. 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

検査機関、採血機関の協力により、いずれの自治体においてもブラインドサンプル導入は順調に行われている。平成19年2月からは埼玉県で再び開始する予定である。

e. 検査済みろ紙血の保管と目的外使用に関する意識調査

MS学会員、久大病院職員、センター職員、PKU学会員、医師、一般市民を対象に意識調査を行った。回答結果は以下の通りであった。

「マススクリーニングを知っている」という回答：MS学会員99.2%、久大病院職員84.4%、センター職員82.0%、PKU会員93.5%、医師集団26.6%、一般市民97.9%であった。

「マススクリーニングは必要である」という回答：MS学会員98.5%、久大病院職員87.0%、センター職員88.5%、PKU会員99.5%、医師集団97.4%、一般市民71.6%であった。

使用済みろ紙血の利用についての意識：7～9割の人が、検査技術の維持、向上、災害犠牲者などの個人の特定、自分や家族のための健康問題や医学研究、社会のための健康問題や医学研究の目的への利用に肯定的であった。一方、「検査技術の向上のため」と「医学研究のため」の血液ろ紙利用について、一般市民では5割程度と低い傾向があった。

血液ろ紙の長期保管：自分や家族のため、社会のためを問わず肯定的な回答が多く、一般市民の回答でも6、7割が肯定的であった。

新生児マススクリーニングの認知度：一般市民の場合、新生児スクリーニング検査そのものの認知度が低く（以前から知っていた割合26.6%＝ほ

とんどが自分の子どもが検査を受けた女性）、その結果、「賛成でも反対でもない」・「わからない」という回答が他の集団より非常に多く、約25～40%を占めた。

検査済みろ紙の保存・利用の承諾：札幌市での結果では、「了承します」「了承しません」の二択で選択してもらうことにしたところ、その承諾率は全体で約93%であった。

D. 考察と結論

新しい技術を導入による新生児マススクリーニング対象疾患拡大、障害予防事業の拡大、スクリーニング精度の向上を検討した。これまで行われてきたガスリーテストではアミノ酸3疾患が計4.5万人に1人であるが、タンデムマスでは1回の検査で少なくとも約1万人に1人の頻度で発見されることがわかってきた。

できるだけ低コストでスクリーニングを行うためには、スケールメリットを生かして検査施設あたり年間3万検体以上検査できる体制が望ましい。現在自治体単位で行われているため、年間出生数（スクリーニング検査数）は5,000～10万と様々であり、コスト、精度管理、検査結果報告までの時間などの面で無駄が多いと推測される。本研究の試算では、年間3万検体とした場合、現行の6疾患の経費は1検体あたり2,621円であり、タンデムマスを導入した場合にした場合2,735円と検査費用はほとんど変わらず対象疾患が現行6疾患から25疾患に拡大する。スクリーニングのスケールメリットを生かすべきである。

また費用対効果の検討において、仮に検査費用3,000円、採血費用等5,000円とした場合でも、増分費用便益比は良好なことを示すデータが得られ、また1QALY獲得に必要な費用は181万～273万円と計算された（1QALY当り600万円以下が好ましいといわれている）。検査費用、採血費用をこれより低く設定すればさらに良くなる。タンデムマス導入の費用対効果は良好であることが確認された。さらにタンデムマスの再採血率は約0.35%であった。この値は現時点では欧米に比べ

やや高いが、カットオフの設定などの工夫によって下げることができるであろう。タンデムマスの偽陰性、偽陽性率は現行のガスリーテストに比べ有意に低く精度が高いといわれている。

ムコ多糖症の酵素補充療法が最近開発されている。しかしムコ多糖症は診断されるまでに2-3年かかることが多く、症状が出てからこの画期的な治療を開始しても効果は限定的である。新生児スクリーニングが不可欠となる。本研究班で、血液ろ紙とタンデムマス (LC/MS/MS) によってムコ多糖のスクリーニングが可能なが示された。実用化、コストの問題が残っているものの新生児マススクリーニングへの期待が持てる。

新生児スクリーニング体制を立て直すためには、現行スクリーニングの検証も必要となる。代表的なスクリーニング対象疾患であるクレチン症と高フェニルアラニン血症に関しては長期的予後もきわめて良好なことがわかった。しかし、成人後の医療費の負担、種々の生命保険加入の制限を受けるなどの問題も明らかになってきた。また精度管理体制、患者追跡体制に改善すべき課題のあることもわかってきた。小児慢性特定疾患や特殊ミルクの供給のような医療費補助によるインセンティブによる患者の追跡が、最近では個人情報保護を盾にして必ずしも十分に機能していないこともわかった。患者と研究者、医療者の双方向の情報交換ネットワークによって登録システムを作る試みは、患者家族を勇気づけ、同時に小児科医でも経験することの少ない稀少疾患の治療法向上に役立つであろう。

E. 平成 18 年度研究の自己評価

1. 達成度

平成 18 年度にタンデムマスによるパイロットスタディーは年間 10 万検体を超えた。これは日本の年間出生数 (約 110 万) の約 9% を占める。本研究班では昨年と今年で約 17 万人の新生児を検査して 11 名の患者を発見した。また費用対効果が優れていること、検査施設基準を設けることによって現行の費用とあまり変わらない負担で

対象疾患を拡大できるエビデンスを得た。また現行スクリーニングの効果、新たに生じている問題も明らかになってきた。達成度は良好。

2. 研究成果の学術的意義、社会的意義

タンデムマスは世界的に普及しつつあるが、発見頻度は欧米で約 5,000 人に 1 人というデータが出されているが、わが国では約 1 万人に 1 人の発見頻度であることがわかってきた。何らかの症状で発症してから診断された患者よりも新生児マススクリーニングで診断された患者の予後が著しく良いこともわかった。しかしスクリーニングで発見される患者と発症した患者の遺伝的背景などについては検討の余地がある。世界的にまだ報告されていないタンデムマスによるムコ多糖症のスクリーニングの可能性が示されたことは、日本から情報発信できる貴重な研究である。またわが国では新生児マススクリーニング 30 年の経験があり、スクリーニングによって発見された患者の長期の経過、問題点の検証をすることができた。スクリーニングの臨床的効果についてわが国でしかできない研究内容を含む。これらの情報は、わが国の母子保健向上にも重要な貢献をする。

3. 今後の展望

わが国の新生児マススクリーニング開始から約 30 年経過したが、この間スクリーニングを取り巻く環境は大きく変わった。新技術導入を機にわが国の新生児マススクリーニング体制の見直しをはかり立て直すべきである。検査施設基準の見直し、精度管理体制、患者追跡体制の整備、および対象疾患拡大に向けて確定診断、診療支援体制の充実をはかってゆきたい。

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

各分協力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 なし

図1. タンデムマスパイロットスタディーと対象疾患

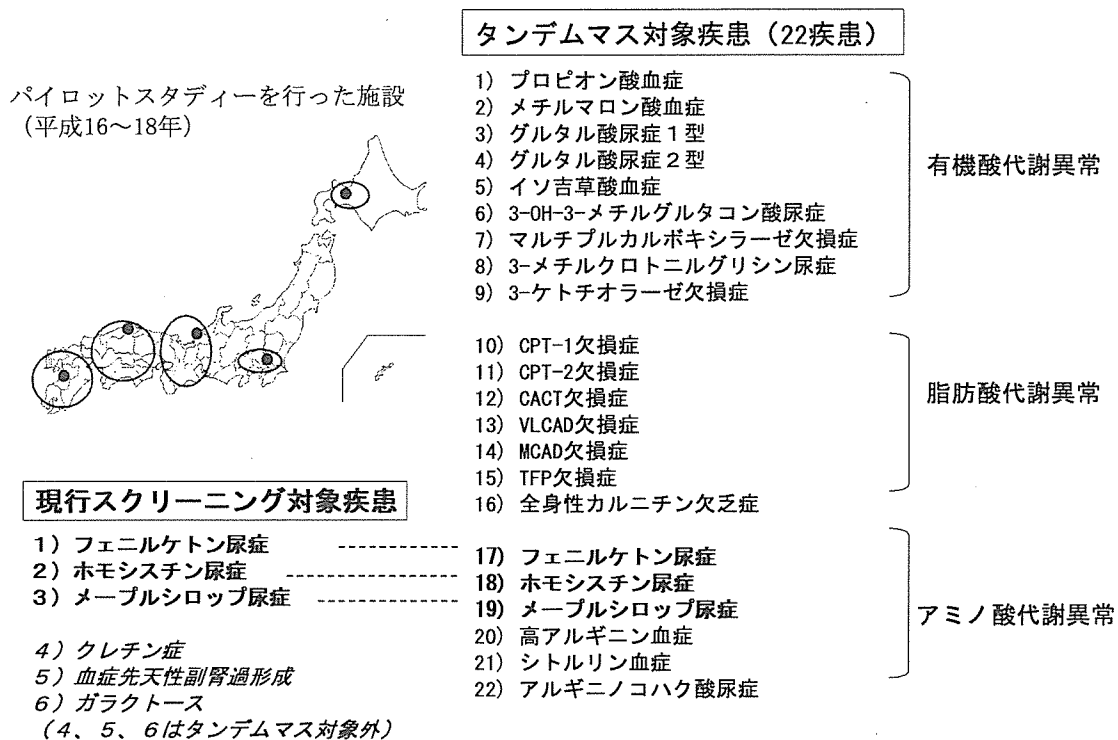


表1. タンデムマスパイロットスタディーの結果

	1997~2006 (福井+研究班)	2005~2006 (研究班)
スクリーニング数	42.4万	16.7万
患者数	44	11
有機酸血症	20	7
脂肪酸代謝異常	12	3
アミノ酸血症	12	1
頻度	1: 9,600	1: 15,000
(参考) 欧米での頻度	(1: 5,000)	

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（島根大学医学部教授）

研究要旨

タンデムマスなどの新技術導入による、新生児スクリーニング体制のあり方について検討した。今年度の研究成果は以下の通りである。

1) 患者家族と研究者、行政、検査施設の間のネットワーク作り：タンデムマススクリーニング対象疾患を含む稀少疾患の登録事業を進めた。有機酸・脂肪酸代謝異常患者に関しては、2003～2005年に把握された患者は120名あった。

2) 新しいスクリーニング対象疾患の自然歴、臨床経過の検討：小慢事業の対象となっている疾患（有機酸脂肪酸代謝異常）15種類558名の臨床情報を解析した。今後公的事業としてこれらを対象としたスクリーニングが開始される時、患者の登録、長期追跡システムの整備を進める必要がある。また発症後に初めて診断された患者について、病歴をアンケート調査したところ、有機酸血症の約半数は新生児期に発症し、その半数が死亡し、脂肪酸代謝異常の新生児期発症は約20%以下であった。乳児期以降に感染などを契機に急性発症する症例が多いことがわかった。乳児期以降に発症した患者23名中14例（61%）が正常発達していた。

3) 新しいスクリーニング対象疾患の診断支援体制の検討：HPLCを用いた白血球中の酵素活性測定法、培養細胞とタンデムマスを用いた脂肪酸代謝異常の簡便な酵素診断法を確立した。これらの方法によって精度よく診断できる可能性が示された。遺伝子解析では、ゲノムを用いた簡便法で変異を同定できないケースも少なくない。cDNAまたはLong range PCRによって診断できることも少なくないことを示した。

4) 新しいスクリーニング対象疾患の診療支援体制の検討：CPT1欠損症9例の臨床的検討をした。7家系中3家系に同胞の若年死亡の家族例があった。発症時期は、9ヶ月から4歳で、発症時の臨床症状は：ライ症候群（3例）、急性脳症・傾眠・低血糖（3例）などであった。タンデムマス・パイロットスタディーで発見された患者2例の臨床的検討を行った。症例1（CPT1欠損症）：新生児期に精査入院して再検したところ、遊離カルニチンの著増が典型的となった。症例2（VLCAD欠損症）は血中CKの軽度上昇、尿中有機酸分析で軽度のジカルボン酸尿がみられた2例ともに正常な発育発達をしている。

5) ムコ多糖症のスクリーニングの検討：血液ろ紙とLC/MS/MSを用いてスクリーニングする方法を開発した。LC/MS/MS分析のCV値は12%以下であった。3例のムコ多糖症I型の血液ろ紙を分析したところ、3例ともに異常値を示すことを確認した。分析コスト、タンデムマス機器の問題など実用化の問題が残されている。ムコ多糖症の患者数を調査したところ、171例が集計でき、I型39名（23%）、II型（77%）であった。さらにムコ多糖症I型、II型、III型患者では、血中ヘパラン硫酸値が診断のみならず治療効果判定のバイオマーカーとして有用であることがわかった。I型に対する酵素製剤（ラロニダーゼ）が平成18年12月に承認された。ムコ多糖症I型患者3名（1歳、2歳、8歳）に対するラロニダーゼの臨床的効果を検討したところ、3例ともに検査値、臨床症状の明らかな改善が認められた。

6) 新技術を導入する場合の検査施設のあり方の検討: タンデムマス検査だけを独立して行なう場合、タンデムマス検査費用は、年間3万検体分析施設で1検体当たり1,350円、5万検体検査施設で1,280円と計算された。検査施設は年間3万検体以上を扱う方が望ましく、可能ならば、他のスクリーニング検査と同一の検査施設でタンデムマス検査を追加して行なうとさらに効率が良いと結論された。

7) タンデムマススクリーニングの費用対効果の検討: 検査費用3,000円、採血費用5,000円として計算した場合、増分費用便益比は1.91と計算された。また1QALY獲得に必要な費用は273万円と計算された(1QALY当り600万円以下が好ましいといわれている)。これらの値は検査費用、採血費用をこれより低く設定すればさらに良くなる。以上の結果から、タンデムマス導入を機に、スクリーニング検査体制を見直し、スクリーニングを効率化すれば、母子保健向上に貢献する可能性が高い。

研究協力者

松原洋一 (東北大学教授)
加藤忠明 (国立成育医療センター研究所部長)
長谷川有紀 (島根大学医学部助手)
佐倉伸夫 (重症心身障害児施設 鈴が峰病院長)
但馬 剛 (広島大学大学院助手)
遠藤 充 (島根大学医学部医員)
深尾敏幸 (岐阜大学助教授)
猪口隆洋 (久留米大学医学部GC/MS施設助教授)
久原とみ子 (金沢医科大学総合医学研究所教授)
高柳正樹 (千葉県こども病院)
大浦敏博 (東北大学助教授)
折居忠夫 (岐阜大学名誉教授)
小熊敏弘 (第一製薬・主任研究員)
鈴木康之 (岐阜大学教授)
田中あけみ (大阪市立大学大学院助教授)
奥山虎之 (国立成育医療センター)
福士 勝 (札幌市衛生研究所)
大日康史 (国立感染症研究所)
谷原真一 (福岡大学医学部衛生学)

A. 研究目的

昭和52年にわが国で新生児マススクリーニングが開始されて30年が経過する。この間、少子化が進み、経済状況も変化するなどとりまく環境が変化している。またタンデムマスのような新しいスクリーニング検査技術が開発されたり、リソソーム病の酵素補充療法のような先天代謝異常の新しい治療法が開発されその治療効果を十分にあげるためには新生児スクリーニングによる発症前診断が不可欠となる。また患者追跡体制も不十分で、スクリーニング

事業の効果を評価するためには行政、検査施設、研究者、および患者の間のネットワーク作りが検討されるべきである。

そこでこの分担研究では、タンデムマス等の新技術を導入するための体制作りについて研究を行なった。すなわち、1) 患者家族と研究者、行政、検査施設の間のネットワーク作り、2) 新しいスクリーニング対象疾患の自然歴、臨床経過の研究、3) 新しいスクリーニング対象疾患の診断支援体制の検討、4) 新しいスクリーニング対象疾患の診療支援体制の検討、5) ムコ多糖症のスクリーニングの研究、6) 新技術を導入する場合の検査施設のあり方、7) タンデムマススクリーニングの費用対効果を検討した。

B. 研究方法

1) 患者家族と研究者、行政、検査施設の間のネットワーク作り

スクリーニングで発見された患者の登録、長期追跡を行なうことを目的として、セキュリティーを保ちながら国立成育医療センターのサーバーに接続するシステムを作り、全国規模のデータ収集システムを検討した。有機酸・脂肪酸代謝異常患者の登録を行なった。

2) 新しいスクリーニング対象疾患の自然歴、臨床経過の検討

タンデムマスで発見される疾患のうち、小児慢性特定疾患治療研究(小慢)事業の対象となっている疾患の患者558名の臨床情報を解析した。また島根大学で診断した有機酸・脂肪酸代謝異常症患者の臨床経過を主治医に対するア

ンケート形式で調査した。

3) 新しいスクリーニング対象疾患の診断支援体制の検討

タンデムマススクリーニングで発見される疾患の診断支援として、HPLCを用いた白血球中の酵素活性測定法の検討、培養細胞とタンデムマスを用いた脂肪酸代謝異常の簡便な酵素診断法を検討した。また遺伝子解析による確定診断法、およびGC/MSによる診断支援について検討した。

4) 新しいスクリーニング対象疾患の診療支援体制の検討

脂肪酸代謝異常であるCPT1欠損症患者9例の臨床プロフィールを検討した。また、タンデムマススクリーニング・パイロットスタディーの中で発見された2名の患者(CPT1欠損症とVLCAD欠損症)の臨床経過を解析した。

5) ムコ多糖症のスクリーニングの検討

血液ろ紙とLC/MS/MSを用いてスクリーニングする方法を開発した。すなわちムコ多糖症で蓄積するGAGを酵素によって二糖類まで分解してLC/MS/MSで分析した。またムコ多糖症I型とII型について患者数を調査した。さらにムコ多糖症I型、II型、III型患者の血中ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸を測定して、重症度判定、治療効果判定との関連を評価した。また最近開発された酵素補充療法(ムコ多糖症I型に対するラロニダーゼ)の効果を検討した。

6) 新技術を導入する場合の検査施設のあり方の検討

年間検査数を3万および5万として、機器整備費、減価償却費、保守経費(年間機器価格の20%)、分析経費、事務経費、人件費をもとにランニングコストを計算し、検査施設あたりの適正な検査数を検討した。

7) タンデムマススクリーニングの費用対効果の検討

スクリーニングにかかる経費、効果の増分、増分費用効果比をもとに増分純便益を産出した。パラメータの設定は、文献や専門家の意見をもとに設定した。またスクリーニングの感度と特異度の関係について検討し、効率的なカットオフラインの設定について検討した。

C. 研究結果と考察

1) 患者家族と研究者、行政、検査施設の間のネットワーク作り

タンデムマススクリーニング対象疾患を含む稀少疾患の登録事業を進めている。有機酸・脂肪酸代謝異常患者に関しては、2003-2005年に把握された患者は120名あったが、登録の同意が得られたのは69例であった。死亡例や重篤な経過をとる患者の登録は登録が少ないことがわかった。登録症例の偏りは疾患の全体像を把握するためには障害となる。これらの事実をふまえて登録システムを推進してゆく必要がある。

また患者家族と研究者が情報交換できる小冊子(Legarci)を、平成17年度(No.1)に続いて平成18年度版(No.2)を発行した。患者と研究者が直接情報交換できる媒体として期待できる。稀少疾患の情報集積が可能になることによって稀少疾患の治療向上につながる可能性がある。特にタンデムマスによる新しい対象疾患は稀少疾患であり、こうした活動はスクリーニングの効果を向上させるためにも重要である。

2) 新しいスクリーニング対象疾患の自然歴、臨床経過の検討

a. 小児慢性特定疾患の登録患者の解析:小慢事業の対象となっている疾患(有機酸脂肪酸代謝異常)15種類558名の臨床情報を解析した。多い順に、メチルマロン酸血症147例、シトルリン血症(シトルリン欠損症を含む)118例、プロピオン酸血症65例、高チロジン血症60例(新生児一過性が相当数含まれているものと推測される)、グルタル酸血症44例、マルチプルカルボキシラーゼ欠損症27例で、また脂肪酸代謝異常では、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ(CPT1型と2型)33例、中鎖アシル-CoA脱水素酵素(MCAD)欠損症5名、極長鎖アシル-CoA脱水素酵素(VLCAD)欠損症2例などであった。小慢事業は家族の希望によるところがあり、把握される患者数は必ずしも正確ではない。例えば、島根大学で調査した患者数はVLCAD欠損症33例(小慢2例)、MCAD欠損症8例(小慢5例)である。今後公的事業としてこ

れらを対象としたスクリーニングが開始される時、患者の登録、長期追跡システムの整備を進める必要がある。

b. 発症後に診断された患者の臨床経過の調査：スクリーニングでなく、発症後に診断された患者に対してアンケート調査したところ、有機酸血症の約半数は新生児期に発症し、その半数が死亡する。脂肪酸代謝異常の新生児期発症は約 20%以下であった。乳児期以降に感染などを契機に急性発症する症例が多いことがわかった。乳児期以降に発症した患者 23 名中 14 例 (61%) が正常発達していた。

c. 発症後に診断された患者の新生児ろ紙の分析：乳児期以降に発症して診断された患者のうち新生児の血液ろ紙が入手できた症例について、後方視的にタンデムマス分析を行なったところ、12 例中 11 例が異常を示していた。異常が検出されなかったのは軽症メチルマロン酸血症であった。このことは新生児期のスクリーニングがその後の発症予防に役立つことを示す。

3) 新しいスクリーニング対象疾患の診断支援体制の検討

a. HPLC と白血球を用いた酵素診断法：HPLC を用いた白血球中の酵素活性測定法を確立して、メチルマロン酸血症 (MMA)、プロピオン酸血症 (PPA)、イソ吉草酸血症 (IVA)、グルタル酸血症、メープルシロップ尿症 (MSUD)、ヒドロキシメチルグルタル酸 (HMG) 血症 (以上有機酸血症)、MCAD 欠損症、VLCAD 欠損症の酵素測定を行ない、その有用性を確認した。

b. 培養細胞とタンデムマスを用いた脂肪酸代謝能の評価法：培養細胞とタンデムマスを用いた脂肪酸代謝異常の簡便な酵素診断法を確立した。MCAD 欠損症、VLCAD 欠損症およびグルタル酸血症 2 型 (GA2) の酵素診断が可能なことを確認した。GA2 は安定期にはタンデムマスでも GC/MS でもクリアーに診断できないことも多く、診断に難渋する。しかし、この方法によって精度よく診断できる可能性が示された。

c. 遺伝子解析による診断法：遺伝子解析では、最近ではゲノムのエクソン近傍にプライマーをおいて簡便に解析されることが多くなって

いる。一方かまたは両方のアレルの遺伝子変異を同定できないケースも少なくない。ケトン体代謝異常である T2 欠損症 (β ケトチオラーゼ欠損症) の遺伝子解析を通じて、ゲノム解析で診断できないとき、cDNA または Long range PCR によって診断できりことも少なくないことを示した。例えば、大きな挿入、欠失および重複などが明らかになる可能性があることを示した。こうしたピットフォールを念頭において遺伝子診断に生かすことが重要である。

d. GC/MS による尿中有機酸分析：久留米大学では新生児の尿中有機酸分析を行なうマススクリーニングを試行している。これまで 69,000 人をスクリーニングして 16 疾患 57 症例 (約 1,200 人に 1 人の頻度) を見出した。金沢医科大学では、約 23,000 人をスクリーニングして約 1,000 人に 1 人の先天代謝異常を発見した。シスチン尿症も発見された。タンデムマスに比べ発見頻度自体は高い。

4) 新しいスクリーニング対象疾患の診療支援体制の検討

a. CPT1 欠損症の臨床的検討：CPT1 欠損症 9 例を検討した。発症後診断は 7 例、マススクリーニング発見例は 2 例であった。7 家系中 3 家系に同胞の若年死亡があった。発症時期は生後 9 ヶ月から 4 歳であった。発症時の臨床症状は、ライ症候群 (3 例)、急性脳症・傾眠・低血糖 (3 例) などであった。血中遊離カルニチンは上昇することが多いが、時々正常範囲を示すこともあるので疑われたら繰り返し測定することを念頭におく必要がある。酵素活性は 6 例中 5 例が活性低下を示した。1 例は正常の 30% であった。タンデムマススクリーニングで、CPT1 欠損症は少なからず発見される。患者は乳幼児期に突然急性脳症などの症状で発症するのでスクリーニングの意義は大きい。

b. タンデムマス・スクリーニングで発見された 2 症例の臨床的検討：タンデムマス・パイロットスタディーに参加している宮城県で、平成 18 年度に発見された患者 2 例の臨床的検討を行った。症例 1 (CPT1 欠損症)：新生児期に精査入院したところ、遊離カルニチンはさらに著増して本症に典型的となった。血中アンモニ