

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 16～18 年度 総合研究報告書

主任研究者 山口 清次

平成 19 (2007) 年 3 月

(3 年間のまとめ)

目 次

I. 総合研究報告	
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	3
山口清次（島根大学医学部教授）	
II. 分担課題報告	
1. 新しい新生児マススクリーニング体制に関する研究	11
山口清次（島根大学医学部教授）	
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	18
重松陽介（福井大学医学部教授）	
3. 現行マススクリーニングの問題解決に関する研究	23
原田正平（国立成育医療センター研究所室長）	
III. 研究発表	
1. 論文	29
2. 学会	41
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	51
V. 研究成果の刊行物・別刷	53
VI. その他（記事等）	137

I. 総合研究報告

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

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（島根大学医学部教授）

研究要旨

本研究では、タンデムマス等の新技術導入を機に21世紀の新生児スクリーニングのあり方を検討する目的で、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。3年間の主な研究成果を以下に示す。

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、守秘義務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。3年目から有機酸・脂肪酸代謝異常患者の登録を開始した。

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：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種類の臨床情報を解析した。今後公的事業として新しい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。一方、発症後に初めて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・脂肪酸代謝異常はスクリーニングで発症前に発見された症例の予後が良いことが示された。

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を用いた白血球中の酵素活性測定法を確立しその有用性を確認した。次に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。さらに酵素活性測定が難しい疾患や、遺伝子型が臨床的評価に役立つ疾患を中心に遺伝子解析を行った。GC/MSによる尿中有機酸分析による新生児マススクリーニングを試行したところ、1,000～1,200人に1人の頻度で代謝異常を発見できることがわかった。タンデムマスの診断支援として有用である。

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：タンデムマスで発見される有機酸・脂肪酸代謝異常症の実際の症例の経過を検討した。診療支援を目的として「新しい新生児マススクリーニング対象疾患の概要」を作成し、また恩賜財団母子愛育会に編集協力して「タンデムマス導入にともなう新しい対象疾患の治療指針」の小冊子を発刊した。

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を用いるムコ多糖症スクリーニング）：少量の血清をLC/MS/MS分析してムコ多糖の測定ができる基礎実験を行った上で、ムコ多糖症（MPS）で蓄積する血液ろ紙中のGAGをLC/MS/MSで分析する方法を確立した。3例のムコ多糖症I型で試みたところ有用性が確かめられた。実用化の問題が残されている。

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。他のスクリーニング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、5万検体検査施設で2,484円と計算された。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。一つの検査施設で年間3万検体以上検査できる体制が望ましい。

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、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た（1QALY当り600万円以下が好ましい）。これらは検査費用、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：全国5カ所において、平成17年度からパイロット研究が開始され、2年間で16.7万人の新生児をスクリーニングし、11例の患者が発見された。平成9年以降の福井大学での実績と合わせると、検査した新生児数は約42.4万、発見患者数は45例となり、対象疾患の頻度はおよそ1万新生児に1人に発見されることがわかった。欧米での発見頻度は1:5,000であり、日本の頻度は欧米の約1/2である。

b. 分析精度の検討：再採血率は0.10%～0.76%で、施設によるバラツキがあった。

c. タンデムマスによる周辺物質の測定：二次検査としてろ紙血中イソバレリルグリシン定量法（イソ吉草酸血症）、サクシニルアセトン定量法（高チロジン血症1型）を確立した。

d. 非誘導体化試料の検討：非誘導体化調整法を改良したタンデムマス分析法を検討した。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患者の長期的QOL調査：クレチン症52名を対象として調査したところ、成人患者の体格、知能はほぼ正常で服薬状況も比較的良好であった。結婚・就業・学歴等についても特に大きな問題はなかった。フェニルケトン尿症の10歳以上の患者（PKU28例、高Phe血症10例）では、Phe摂取量は同年齢健常児の約1/5～1/3であった。全例が神経学的発達は正常範囲で、痙攣、脳波異常、頭部MRI異常は認めなかった。メープルシロップ尿症27名（4歳以上）の調査では、普通学級通学10名、養護学級等が9名、死亡8名であった。ホモシチン尿症15例中10例（73%）が普通学級に通っていた。

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を対象に調査した。日本郵政公社は加入のための4条件があったが、民間保険会社14社から回答があり、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. 精度管理システムへの検討：ブラインドサンプルが順調に導入されている。施設へのアンケートでは、未熟児の採血漏れが33施設（82%）、医療機関での採血忘れの経験が23施設（57%）、検体紛失の経験が18施設（45%）、郵送トラブルの経験が13施設（72%）、また再採血の不実施が31施設（77%）で経験されていた。

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：アンケートした人の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。

結論

新技術であるタンデムマス法の導入に関して、臨床的、経済的に有用であるという政策的根拠が示されたと思われる。新技術導入を機に、現行スクリーニングを検証して、診断、診療支援体制、患者追跡体制、精度管理体制、検査施設の配置の見直し等によって、わが国の新生児スクリーニング体制を立て直す必要がある。

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

わが国では昭和52年に新生児マススクリーニング事業が始まった。以来30年が経過する。この間、表1に示すように、スクリーニング事業を取り巻く環境の変化（少子化の進行、経済状況の変化など）、および新しい検査技術、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。特に「タンデムマス検査」は導入されれば、対象疾患が 20 種類以上に拡大できるといわれ、数年前から欧米先進国を中心に普及しつつある。本研究班では、わが国の事業へのタンデムマス導入を検討するために、タンデムマスによるパイロットスクリーニングを行って、新しい対象疾患の発見頻度と臨床的有用性を

検討し、さらに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、および費用対効果について検討した。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についても検討した。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検証を行った。

表 1. 新生児マススクリーニングを取り巻く環境の変化

スクリーニング開始から 30 年間の変化	課題
1. 少子化の進行	スクリーニングの効率化 スケールメリット
2. 経済状況の変化	検査施設配置の再検討 費用対効果の検討
3. 患者意識の変化	長期の QOL 倫理的問題の解決
4. 新しい検査技術の開発	タンデムマスの導入 対象疾患の拡大
5. 新しい治療技術の開発	スクリーニング技術の開発
6. スクリーニング体制のゆるみ	現行スクリーニングの検証 患者追跡体制の立て直し 精度管理体制の整備

B. 研究方法

本研究班では表 2 に示すように、以下の 3 つの分担研究を進めた。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)、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)

新しいスクリーニング対象疾患の自然歴、臨床経過の検討するために、全国規模のデータ収集システムの構築、小児慢性特定疾患治療研究 (小慢) 事業を介した患者の臨床情報の解析、および主治医に対するアンケート調査による発症形態と予後の調査を行った。

新しいスクリーニング対象疾患の診断支援体制を作ることを目的として、簡便な酵素活性

測定法、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。またまた画期的な治療法が開発されつつあるムコ多糖症の新生児スクリーニングのあり方について検討した。

タンデムマスで異常が発見された時の適切な対応を保証する目的で、診断手順、治療の支援体制を検討した。さらに効率的なスクリーニング検査体制のあり方について検討した。そして、タンデムマスによるスクリーニングの費用対効果を検討した。

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た。またスクリーニング精度を高めコストパフォーマンスをあげる目的で、誘導体化法の検討、タンデムマスをを用いた周辺の分析技

術を検討した。

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。すなわち、患者の長期的 QOL 調査、検査済み血液ろ紙の取り扱いに関する調査、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、およびスクリーニング精度管理システムのあり方に関する研究を行った。

表 2. 研究班の分担内容

分担研究課題	内容
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)	<ul style="list-style-type: none"> a. 患者家族と研究者、行政、検査施設とのネットワーク作り b. 新しいスクリーニング対象疾患の自然歴：小児慢性特定疾患 (小慢) の登録患者の解析、および 発症後に診断された患者に対するアンケート調査 c. 新しいスクリーニング対象疾患の診断支援体制：HPLC と白血球を用いた酵素診断法、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、および遺伝子診断 d. 新しいスクリーニング対象疾患の診療支援体制 e. ムコ多糖症のスクリーニングの検討 f. 新技術を導入する場合の検査施設のあり方 g. タンデムマススクリーニングの費用対効果
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)	<ul style="list-style-type: none"> a. タンデムマスによるパイロットスタディー b. 分析精度の検討：再採血率等 c. タンデムマスによる周辺物質の測定：ろ紙血中イソバレリルグリシン、サクシニルアセトン定量等 d. 非誘導体化試料の検討
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)	<ul style="list-style-type: none"> a. スクリーニングで発見された患者の長期的 QOL 調査：クレチン症、フェニルケトン尿症 (高フェニルアラニン血症)、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症 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 c. 精度管理システムの検討 d. 検査済みろ紙血の保管と目的外使用に関する意識調査

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、検査施設とのネットワーク作り

この3年間で、国立成育医療センターにサーバーをおいて、セキュリティに注意しながら全国の稀少疾患患者の登録を進めるシステムを構築した。そして3年目から登録を開始した。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。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。

発症後に診断された患者の臨床経過の調査：発症後に初めて診断された患者を対象にアンケート調査した。有機酸血症の約半数は新生児期に発症し、その半数は早期に死亡していた。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。スクリーニングで発見された患者に比べ、発症後に診断された患者の予後は厳しかった。

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置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。ゲノム解析で変異が特定できないとき、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。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：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、タンデムマスによるスクリーニングと比較した。GC/MS 法では 1,000~1,200 人に 1 人の頻度で先天代謝異常を発見し、タンデムマスに比べ発見頻度自体は高い。コストの問題、対象疾患の種類の問題がある。

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

3 年間を通じて、タンデムマスで発見される有機酸血症(メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、メチルクロトニルカルボキシラーゼ欠損症など)、脂肪酸代謝異常症(CPT2 欠損症、CPT1 欠損症、グルタル酸血症 2 型、VLCAD 欠損症など)の実際に経験した症例を検討し、治療指針をまとめた。また、平成 16 年度(1 年目)に「新しい新生児マススクリーニング対象疾患の概要」(福井大学 重松陽介)の小冊子を作成し、平成 18 年度(最終年度)に恩賜財団母子愛育会特殊ミルク事務局と協力して「タンデムマス導入にともなう新しい対象疾患の治療指針」を編集し小冊子として発刊した。

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 によるムコ多糖症スクリーニング法：1~2 年目に、少量の血清を LC/MS/MS 分析してムコ多糖の測定ができる基礎実験を行い、3 年目に、ムコ多糖症(MPS)で蓄積する血液ろ紙中の GAG を二糖類まで分解して LC/MS/MS で分析する方法を確立した。CV 値 12% 以下で、3 例のムコ多糖症 I 型の血液ろ紙を分析し異常が検出できることを確認した。コスト、前処理など実用化の問題が残されている。

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。

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、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。

g. タンデムマススクリーニングの費用対効果の検討

2年目から、経済学者、疫学者が加わって検討した。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。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16年度の準備期間を経て、最も早くからパイロット研究を開始した福井大学を含む

全国5カ所において、平成17年度からパイロット研究が開始され、平成18年12月末までに約21.9万新生児がスクリーニングし、16例の患者が発見された。平成9年以降の福井大学での実績と合わせると、分析新生児数は約42.4万、発見患者数は45例となり、対象疾患の頻度はおよそ1万新生児に1人に発見されることがわかった(表3)。欧米での発見頻度は1:5,000であり、日本の頻度は欧米の約1/2である。

b. 分析精度の検討：再採血率は0.10%～0.76%で、施設によるバラツキがあった。疑い上がった疾患としてはグルタル酸尿症2型(0.13%)、カルニチントランスポート異常症(0.06%)、イソ吉草酸血症(0.05%)が比較的多かった。

c. タンデムマスによる周辺物質の測定：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法を確立した。これによりイソ吉草酸血症患者を新生児期ろ紙血で特異的に診断できるようになった。また新生児期にチロシン高値のみられることが多いため、高チロジン血症1型を特異的に診断するためにサクシニルアセトン定量二次検査法を確立した。

d. 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・アミノ酸測定精度は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。

表3. タンデムマスによるパイロットスクリーニングの結果

	1997～2006 (福井+研究班)	2005～2006 (研究班)
スクリーニング検体数	42.4万	16.7万
発見された患者数	44	11
有機酸代謝異常症	20	7
脂肪酸代謝異常症	12	3
アミノ酸代謝異常症	12	1
発見頻度	1 : 9,600	1 : 15,000
(欧米の発見頻度)	(1 : 5,000)	

3) 現行マスキ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患者の長期的 QOL 調査

クレチン症: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。担当診療科は現在でも 7 割の患者が小児科関連の担当科で管理されていた。成人後の問題として、治療費に負担を感じている患者が 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。しかし生活の満足度に関しては、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。

フェニルケトン尿症:10 歳以上の患者に対してアンケート調査を行った。PKU28 例、高 Phe 血症 10 例では、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。

メープルシロップ尿症:2002 年以前に診断された患者(4 歳以上)27 名を対象に調査した。普通学校に通っているのは 10 名、養護学級等が 9 名、死亡 8 名であった。

ホモシスチン尿症:調査した 15 例中 10 例(73%)が普通学級に通っていた。

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を対象に調査した。有効回答率は 36%であったが、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。日本郵政公社は加入のための 4 条件があったが、民間保険会社 14 社から回答があり、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. 精度管理システムへの検討

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。未熟児の採血漏れが 33 施設(82%)で経験したといい、医療機関では採血忘れの経験が 23 施設(57%)で経験したことがあるという答えであった。検

体紛失の経験が 18 施設(45%)にあり、郵送トラブルの経験が 13 施設(72%)で経験があると答えた。また再採血の不実施が 31 施設(77%)で経験されていた。

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

使用済みの血液ろ紙の使用について、スクリーニング時点では他の目的に使用することは明記されていない。新たな技術開発のために使用済みの血液ろ紙の扱いの指針を作成する準備作業を行なった。一般市民、医療関係者を対象としたアンケートをしたところ、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、一般市民では「検査技術の向上のため」と「医学研究のため」という目的の血液ろ紙利用については 5 割程度と低い傾向があった。札幌市での結果では、検査済み検体の保存について「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

少子高齢化社会にあって、高齢者に対しては主に QOL の向上を主眼にするのに対し、小児領域では、特に予防医学の重要性が占める割合が大きい。小児保健の障害予防事業として、(1)乳幼児検診事業、(2)予防接種事業、および(3)代謝異常マスキリーニング事業があげられる。いずれも著しい成果を上げている。新しい技術導入による新生児マスキリーニング対象疾患拡大ができれば、多くの小児が障害から救われる。

現在のスクリーニングでは 6 疾患を対象としているが、このうちアミノ酸代謝異常 3 疾患の発見頻度は、あわせて 4.5 万人に 1 人である。タンデムマスを導入すると、1 回の検査で現在のアミノ酸代謝異常 3 疾患を含む 20 種類以上の疾患がスクリーニングされ、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。

効率よく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。タンデムマスを導入したときのコストは、本研究の試算によると、一つの検査施設で年間3万検体以上検査すれば、現在のコストよりも数百円程度のコストが加わるのみですむことがわかった。検査施設の集約化が望まれる。また費用対効果も十分よいことがわかった。

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検証も行った。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。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。

タンデムマスなどの新技術導入を機に、新生児スクリーニング体制を立て直し、効率的に国民の福祉向上に貢献する体制を作るべき時が来ている。

E. 平成16～18年度の研究の自己評価

1. 達成度

3年間のうち2年目からタンデムマスによるパイロットスタディーが開始され、研究班3年目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（わが国の出生数の9%）を超えた。発症後に診断された患者に比べ、スクリーニングで発見された患者の予後は著しく良いことが明らかになった。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というエビデンスが得られた。また現行スクリーニングを検証した結果、解決すべき課題も明らかになってきた。達成度は良好であったと思われる。

2. 研究成果の学術的意義、社会的意義

タンデムマスによるスクリーニングでの患者発見頻度は、欧米で約5,000人に1人というデータが出されているが、本研究によってわが国では約1万人に1人の発見頻度であることがわかってきた。発症後に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。またタンデムマスによるムコ多糖症のスクリーニングは世界的にまだ報告されていないが、本研究によって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、長期にわたって蓄積された患者のデータを生かし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貢献をするところが多い。少子化対策としても好ましい作用をし、将来はアジアなどの国際協力にも役立つ可能性がある。

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年経過しているが、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、効率よく母子保健向上に貢献するシステムを作ってゆくべきである。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

別掲

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅱ. 分担課題報告

1. 新しい新生児マススクリーニング体制に関する研究

分担研究者 山口清次（島根大学医学部教授）

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）

3. 現行マススクリーニングの問題解決に関する研究

分担研究者 原田正平（国立成育医療センター研究所室長）

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

タンデムマス法が開発されて以来、新生児スクリーニング対象疾患の拡大に対する社会的関心が高い。しかしタンデムマスによって新たな疾患をただ見つければよいものではない。本研究において、タンデムマスが導入されたとき発見される疾患の自然歴の調査、確定診断支援体制の確立、および診療支援体制の整備、効率的な検査体制のあり方、およびタンデムマスの費用対効果を検討した。平成 16～18 年度の 3 年間の研究によって以下の成果を得た。

1) 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：スクリーニングで発見される疾患は有機酸・脂肪酸代謝異常など稀少疾患である。全国規模での患者の登録、データ収集が治療法向上につながる。国立成育医療センターのサーバーを利用した患者登録を開始した。また小慢事業を通じた臨床情報の解析、および独自の患者アンケート調査を通じて長期予後を調査した。その結果、発症してから診断された患者の予後は悪く、スクリーニングで発見された患者の予後が良いことが示された。

2) 新しいスクリーニング対象疾患の診断支援体制の検討：末梢血液と HPLC で酵素活性評価する方法を確立した。個々の疾患患者の検体でその有用性が確認されてきた。また培養細胞とタンデムマスによる脂肪酸代謝異常の酵素活性評価法も確立して有用性を確かめた。さらに酵素診断の難しい疾患や、遺伝子型が臨床経過に関連する症例の解析のために遺伝子診断の体制を個々の疾患ごとに構築してきた。

3) GC/MS による診断サポートの検討：タンデムマスで発見できず、GC/MS でしか診断できない有機酸代謝異常も少なくない。その反対もある。コストの問題はあるものの GC/MS でスクリーニングした場合、発見頻度はタンデムマスよりも 5、6 倍多いという結果が示された。GC/MS の長所を生かして応用すればタンデムマススクリーニングの診断支援に役立つ。

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：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精密検査、および治療効果を検討した。スクリーニングが導入されると日本のどこでも一定レベルの診療が受けられる体制が不可欠である。この目的のために疾患の診療の手引き、治療指針を作成した。（恩賜財団愛育会より「タンデムマス導入にとりまう新しい対象疾患の治療指針」発刊）

5) ムコ多糖症の新生児スクリーニングの検討：「血液ろ紙の使用」と「タンデムマス」をキーワードとしてムコ多糖症の新生児スクリーニングの基礎的検討を行った。ムコ多糖症で蓄積する GAG を二糖類まで分解して LC/MS/MS で分析する。ムコ多糖症 I 型 3 症例の血液ろ紙分析で検出可能なことを証明した。

6) 新技術を導入したスクリーニング検査体制の検討：検査コストについて、現行の 6 疾患検査では、年間 3 万検体分析すると仮定した場合、1 検体当たりの検査費用は 2,621 円、5 万検体検査の場合、2,347 円と計算された。他のスクリーニング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、5 万検体検査施設で 2,484 円になると計算された。一方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。

7) タンデムマススクリーニングの費用対効果の検討：疫学および医療経済学の専門家によって検討された。わが国で年間120万出生、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。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。

以上の研究結果は、タンデムマスの費用対効果はよく、わが国に導入される価値があることを示す。また対象疾患の拡大にあわせて、診断支援、診療支援、患者追跡体制、検査体制などを整備する必要があり、本研究によって新しい体制の原型ができたと考えられる。

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)
芳野 信 (久留米大学教授)
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)
戸松俊治 (セントルイス大学准教授)
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

わが国で昭和52年に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、取り巻く環境が変化している。タンデムマスのような画期的な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も開発された。タンデムマスによるスクリーニング対象疾患を拡大する場合、それをサポートする体制が不可欠である。新しい対象疾患の自然歴、確定診断体制、診療支援体制の整備について検討し、スクリーニング検査

体制、施設基準、タンデムマスの費用対効果、および患者と研究者の情報交換、患者のフォローアップのあり方について検討した。

B. 研究方法

1) 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

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、全国規模のデータ収集システムを構築して、有機酸・脂肪酸代謝異常患者の登録を行なった。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の臨床情報を解析した。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。

2) 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酵素活性測定、遺伝子解析による確定診断などによる診断支援について検討した。

3) GC/MSによる診断サポートの検討

GC/MSを用いる尿中有機酸分析による新生児スクリーニングを行い、タンデムマスによる血液ろ紙分析とGC/MS分析の比較を行った。

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

タンデムマスの導入によって新しく発見される疾患への対応法、診断法、治療法について検討した。

5) ムコ多糖症の新生児スクリーニングの検討

ムコ多糖症の画期的な治療法が開発された。その効果を患者に還元するためには新生児スクリーニングが不可欠となる。血液ろ紙とタンデムマスによるムコ多糖症のスクリーニング

法について検討した。

6) 新技術を導入したスクリーニング検査体制の検討

タンデムマスを導入したときの、検査コストを計算し、スクリーニング検査体制のあり方について検討した。

7) タンデムマススクリーニングの費用対効果の検討

経済学、疫学の方面から、スクリーニングにかかる経費と効果を解析して、タンデムマス導入の費用対効果を検討した。

C. 研究結果と考察

1) 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

<平成 16 年度>

成育医療センターに設置する全国規模の登録システムの基本構想をまとめた。小慢事業にリストされている 13 疾患について臨床経過を調査した。発症後に発見された有機酸血症患者のうち、正常発達をしていたのは 37 例中 15 例であった。また島根大学で診断した患者の調査では、有機酸代謝異常の 49%が新生児期に発症し、脂肪酸代謝異常は 13%であった。

<平成 17 年度>

長期追跡への協力に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、患者と研究者、医療関係者の双方向のネットワークを構築するために、「Legarsi」(イタリア語で絆の意)というニュースレターが発刊された。

小慢事業の対象疾患のうち 9 疾患について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。59 例中 16 例 (27%) は新生児スクリーニングで発見された患者であった。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。

<平成 18 年度>

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システムに登録を始めた。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 名あったが、登録の同意が得られたのは 69 例であった。ま

た啓蒙のための小冊子 (Legarci) 平成 18 年度版 (No. 2) が発行された。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。

小慢事業の対象疾患 (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 (CPT 1 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。

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では、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。また発症後に診断された患者の新生児ろ紙を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、発症する可能性のある患者の大部分が新生児期に発見できることを示唆する。

2) 新しいスクリーニング対象疾患の診断支援体制の検討

<平成 16 年度>

末梢血液と HPLC で酵素活性評価する方法による有機酸代謝異常 7 疾患と脂肪酸代謝異常 2 疾患の診断法を確立した。末梢血液は検体採取が簡便で結果が迅速であるので、スクリーニングの診断支援、確定診断に有用である。

β ケトチオラーゼ欠損症の分子レベルの検討を行った。本症では間欠的に起こる重篤なケ

トアシドーシス発作を主徴とするが安定期には化学診断できないこともある。分子レベルで民族差のあることが示された。

日本人の極長鎖アシル-CoA (VLCAD) 脱水素酵素欠損症の臨床および分子レベルで検討した。日本人の脂肪酸代謝異常の中では、本症がもっとも多い疾患であることが明らかになった。VLCAD 欠損症は臨床的に3つのタイプに分けられている。欧米では半数以上が重症型であるのに対し、日本人症例では約9割が骨格筋型(軽症型)であった。臨床像には民族差があることが示唆された。それは遺伝背景によるものか生活習慣によるものかは明らかではない。日本人に比較的多い遺伝子変異も同定された。

<平成17年度>

確立した HPLC による酵素診断法：末梢リンパ球破碎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た。残る4例は偽陽性の可能性が高い。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。

先天性ケトン体代謝異常症には、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。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。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。

日本人グルタル酸血症2型の臨床的・遺伝的検討：本症の欠損タンパクは ETF α 、ETF β 、ETFDH のいずれかである。日本人患者13例(男8名、女5名)について検討した。13例中新生児型3例、遅発型8例であった。遺伝子異常は、11例のうち ETF α 遺伝子異常3例、ETF β 遺伝子異常4例、ETFDH 遺伝子異常4例であつ

た。

CPT2 欠損症の20例の検索：臨床的には全身体型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る。

<平成18年度>

HPLC と白血球を用いた酵素診断法：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なことを確認した。

遺伝子解析：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。しかし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。ゲノム解析で診断できないとき、cDNA または Long range PCR によって診断できることがある。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必要がある。

3) GC/MS による診断サポートの検討

<平成16年度>

GC/MS による新生児スクリーニングの試み：タンデムマスで発見できず、GC/MS でしか診断できない有機酸代謝異常も少なくない。費用対効果などの問題はあっても、GC/MS によれば発見される患者の頻度はタンデムマスのそれよりも5、6倍多いという結果が示された。

タンデムマスと GC/MS の相補性：有機酸血症の中で最も多いメチルマロン酸血症は GC/MS でないと診断できない症例も少なくない。一方、脂肪酸代謝異常の発見にはタンデムマスが有利である。タンデムマスの有用性が世界的に認知されつつあるが、タンデムマス、GC/MS それぞれの長所と短所を明らかにして、精度の高い診断体制を作る必要がある。

<平成 17 年度>

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。GC/MS の長所を生かしてタンデムマススクリーニングの診断支援に役立つ。

<平成 18 年度>

GC/MS による尿中有機酸分析：久留米大学では新生児尿を用いて GC/MS による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

<平成 16 年度>

新たに発見される疾患に対する診療指針の作成：新しいスクリーニングによる効果を高めるためには、新技術によって新しい疾患が発見されたとき、わが国のどこにいても一定レベルの適切な診療が受けられる体制が不可欠である。この領域の疾患の診療経験が豊富な研究者によって、症例の解析を通じて、診療指針作りに着手した。

グルタル酸血症 2 型の診療の経験：喘鳴と特異顔貌を示し先天性ミオパチーの疑われていた乳児で、グルタル酸血症 2 型と診断された症例の検討を通じて、タンデムマスによる新生児スクリーニングの重要性が示された。

血中カルニチン測定の意義：血中カルニチン分画測定の有用性を検討した。CPT1 欠損症ではカルニチン値は高値で、筋型 CPT2 欠損症や、VLCAD 欠損症では非発作時には正常範囲内であることが示された。

有機酸・脂肪酸代謝異常の一般的対応について：有機酸・脂肪酸代謝異常に対する治療の基本的な考え方が提案された。早期のブドウ糖輸液、カルニチン投与、蛋白制限、ビタミン投与などの治療選択における注意点が示された。さらに症例を検討して、発症予防の指針、急性期、慢性期の診療指針を作成予定である。「新しい新生児マススクリーニング対象疾患の概要」（福井大学 重松陽介）の小冊子を作成した。

<平成 17 年度>

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：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。症状はないが検査値に軽度の異常がみられた。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、3 例は、それぞれ軽症プロピオン酸血症と軽症メチルマロン酸血症であったがまったく無症状である。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。

<平成 18 年度>

CPT 1 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～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。

パイロットスクリーニングで発見された 2 症例の臨床的検討：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。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)：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生後7ヶ月現在、発育発達に問題はない。

また、恩賜財団母子愛育会特殊ミルク事務局と協力して「タンデムマス導入にともなう新しい対象疾患の治療指針」の編集に協力して小冊子を発刊した。

5) ムコ多糖症の新生児スクリーニングの検討 ＜平成16年度＞

ムコ多糖症のマス・スクリーニングの基礎的検討：「血液ろ紙の使用」と「タンデムマスの応用」をキーワードとしてムコ多糖症の新生児スクリーニングについて検討を開始した。少量の血清でLC/MS/MS分析することによってムコ多糖(GAG)を定量分析できる可能性の-highいことが示された。尿中ムコ多糖測定によるスクリーニング法は確立されており、これらの組み合わせによって効率的なスクリーニングが実現する可能性が高いことがわかった。

＜平成17年度＞

ムコ多糖症の新生児スクリーニングの検討：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 μ 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測定によっ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、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。

＜平成18年度＞

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。ムコ多糖症I型3症例の血液ろ紙を分析したところ、いずれも明らかに異常値を示した。

ムコ多糖症の患者数を調査したところ171

例が集計された。内訳は、I型39名(23%)、II型(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、平成18年12月に承認されたI型に対する酵素製剤(ラロニダーゼ)がムコ多糖症I型患者3名(1歳、2歳、8歳)に対して投与された。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。

6) 新技術を導入したスクリーニング検査体制の検討

＜平成16年度＞

諸外国のタンデムマス導入状況の調査：2004年11月時点でアンケート調査を行った。すでに公的補助によって事業化されている国は、米国、ドイツ、オーストラリア、台湾、韓国などであった。その他の多くの西欧諸国では、わが国と同様パイロット研究が行われている段階であった。

＜平成17年度＞

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。少なくとも年間3万検体は検査できる施設が望ましいとした。

＜平成18年度＞

タンデムマスの分析費用：現行の6疾患検査では、年間3万検体分析施設における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。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、

5万検体検査施設で2,484円になると計算された。一方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。

7) タンデムマススクリーニングの費用対効果の検討

<平成16年度>

なし。

<平成17年度>

2年目より公衆衛生・疫学、医療経済学の専門家が加わった。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。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5,827ドル(736-11,419)/QALY(通常5万ドル以下が目安になる)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。

<平成18年度>

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円として計算した場合、増分費用便益比は1.91で、1.91倍の効果が得られると計算された。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。

さらに、偽陽性、偽陰性の率によってスクリーニング費用は異なる。複数の検査の組み合わせ、カットオフ値の設定も重要な因子となる。

D. 結論

タンデムマス法が開発されて以来、特に1990年代後半から、新生児スクリーニング対象疾患の拡大、それにとまなう原因不明の小児疾患

(突然死や急性脳症)の解明が期待されている。しかしタンデムマスを導入して、これまで発見できなかった疾患をただ見つければよいものではない。また医療経済の面から費用対効果が社会に受け入れられるものであるべきである。

本研究において、タンデムマス導入によって発見される疾患の自然歴の調査、確定診断支援体制の確立、および診療支援体制を整備して日本のどこで発見されても一定以上の診療を受けることのできる体制が用意されるべきである。また酵素補充療法など新しい治療法の開発されたムコ多糖症の新生児スクリーニング、およびスクリーニングメリットを生かした効率的な検査体制のあり方、およびタンデムマスの費用対効果を検討した。

患者追跡のために小児慢性特定疾患事業のみならず、稀少疾患の全国的な登録・情報収集と患者家族への医学情報の還元の可能な新しいネットワークづくりを構築しつつある。また酵素診断、遺伝子診断による診断支援ネットワークもできつつある。診療支援体制も個々の疾患を中心に検討しつつ、本研究班が協力して愛育会より「タンデムマス導入にとまなう新しい対象疾患の治療指針」という小冊子が完成した。さらに一般市民向けや小児科医向けの情報の啓蒙を検討してゆきたい。

また費用対効果は十分にメリットのあることが示された。タンデムマス導入を機に、検査施設の見直しもはかり、効率的な新生児スクリーニング体制を構築すべきときに来ている。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

別掲。

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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を用いた新生児代謝異常症マススクリーニング（タンデムマス・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により、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としてのスクリーニングが開始され、平成18年12月末までに約21.9万新生児をスクリーニングし、18例の患者を発見した。先行の福井大学における実績と合わせると分析新生児数は約42.4万、発見患者数は45例となり、対象疾患の頻度はおよそ1万新生児に1人であることが示された。発見患者は比較的軽症例が多いものの、その重症度は多様であった。ただし、個々の対象疾患の患者分布には地域差があったことから、このパイロット研究での結果は必ずしもわが国全体での実態を示すものではない可能性がある。一方、本スクリーニングの費用対効果を実証する上で疑陽性率と偽陰性率の低減が重要であるため、各々の施設でスクリーニング指標のカットオフ値の検討が行われ、またイソ吉草酸血症と高チロシン血症のスクリーニングに関して、精度の高い2次検査を追加する試みが行われたが、患者検体での分析経験が未だ充分とは言えないため、今後更に検討が必要と考えられた。このような3年間の研究成果に基づき、複数の機関で本スクリーニング・パイロットスタディの規模を更に拡大する基盤が出来たので、対象疾患を有する患児の生命予後とQOLの改善のために研究を更に進めて行く必要があると考えられた。

研究協力者

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

症候群の約5%は先天代謝異常症との報告[1]があり、脂肪酸酸化異常症患者と知らず我が子の突然死を経験した親からマススクリーニングの強い要請もあった。欧米での研究では、フェニルケトン尿症(PKU)と中鎖アシルCoA脱水素酵素(MCAD)欠損症の頻度が高く、合わせると発見される対象疾患の約2/3を占めることが明らかにされていた[2]。

一方、わが国では、それらの先天性代謝異常症の個別の頻度は希と推定されるものの明らかではなかった。また、希な疾患であり、発症後の患者への様々な医療介入が行われていたものの、早期治療の効果は必ずしも疫学的に実証されていなかった。1997年より、分担研究者らは福井県をはじめとする一部地域でこの新しいマススクリーニングの試験研究事業を行っていたが、これらを解明するに十分なデータは収集できていなかった。

A. 研究目的

脂肪酸酸化異常症、有機酸代謝異常症およびアミノ酸代謝異常症に分類される約30の先天性代謝異常症を対象とす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）が世界的に注目され、2000年前後から多くの国や地域で導入されていた。その背景として、欧米では乳幼児突然死