

# タンデムマス質量分析による新生児スクリーニングの普及を

一部の先天代謝異常は、以前から乳児突然死の原因となる可能性が指摘されており、諸外国では新生児マススクリーニングの項目に追加し、乳幼児突然死症候群(SIDS)の発症予防に役立っている。わが国でも厚生労働省科学研究班の研究事業として、タンデムマス質量分析計を用いた新たなスクリーニング検査のパイロットスタディが始動しており、全国規模の普及が望まれている。盛岡市で開かれた第11回日本SIDS学会(会長=岩手医科大学法医学・青木康博教授)では、研究班の主任研究者を務める島根大学小児科学の山口清次教授が特別講演を行い、有機酸・脂肪酸代謝異常症の乳児を把握することの重要性を強調した。一般演題で報告された広島県の実績と合わせて紹介する。

## 有機酸・脂肪酸代謝異常症の一部でSIDS様症状

先天代謝異常のうち、有機酸・脂肪酸代謝異常症の一部がSIDS様の症状を起こすことはよく知られている。例えば、欧米では脂肪酸β酸化異常症であるMCAD欠損症への関心が高いが、これは1～2万人に1人の頻度で見つかる患者の半数で3歳以前にSIDS様症状の発症が認められ(残り半数は一生を無症状)、発症患者の約半数が死亡するという深刻な予後によるところが大きい。「感染症克服に成功した先進国が、乳児死亡を減少させるために、次に目指すのがSIDSの予防対策にほかならない」と山口教授は語る。

これまでガスクロマトグラフ質量分析(GC/MS)により250例以上の先天代謝異常を診断してきた同教授によると、脂肪酸代謝異常症はさまざ

まな発症形態を取る一方で、発症時期と臨床像には関連性を見出すことができるという。具体的には、①1か月未満の発症：哺乳力の低下や過呼吸などの非特異的症状②1か月～2歳児の発症：急性脳症など突然悪化する症状③2歳以上～学童期の発症：筋肉症状と大別することができ、SIDSの発症時期を考えると、代謝異常が乳児突然死の背景にあることを示唆する知見と言える。

実際、臨床においてもSIDSや乳幼児突発性危急事態(ALTE)様症状を契機に発覚した有機酸・脂肪酸代謝異常症も少なくない。特徴的な検査所見である低血糖や肝機能異常、遊離脂肪酸の上昇などが認められたケースでは、家族歴にも気を配るなど、先天代謝異常の存在を念頭に置いた診療姿勢が求められる。

## SIDS発症に対する介入効果に期待

ところで、2000年ごろから普及し始めたタンデムマス質量分析計は、新生児スクリーニングの世界を大きく変貌させようとしている。従来のガスリーテストでは発達遅延や急性症状につながる疾患の検出しかできなかったが、タンデムマスでは有機酸・脂肪酸代謝異常症など突然死につながる疾患を発症前にチェックできるため、SIDS発症の高リスク群に対する介入効果が期待されている。

わが国でも札幌市衛生研究所、東京都予防医学協会、福井大学、島根大学、(財)化学及血清療法研究所(熊本県)の全国5施設でタンデムマスによる新生児スクリーニングのパイロットスタディが始まっており、「先天代謝異常が認められた症例に対して長時間の飢餓を避けるなどの生活指導を徹底させたり、代謝ストレス時の早期ブドウ糖輸液や食事療法、カルニチン投与などの的確な治療を普及させることで、SIDSの減少に貢献することを望む」と山口教授は参加を呼びかけた。

わが国にも約1万人に1人、突然死関連代謝異常症患者児が存在

(以下 省略)

〈表〉広島県で発見された有機酸・脂肪酸代謝異常症(青字が乳幼児突然死関連疾患)

分枝鎖アミノ酸代謝異常症	メチルマロン酸血症	1
	プロピオン酸血症	3
	Multiple Carboxylase欠損症	1
脂肪酸酸化異常症	グルタル酸尿症Ⅱ型	1
	中鎖アシルCoAデヒドロゲナーゼ(MCAD)欠損症	3
	短鎖アシルCoAデヒドロゲナーゼ(SCAD)欠損症	3
	Carnitine palmitoyl transferase I (CPT I) 欠損症	1
発見頻度	代謝異常全体	14: 104,517 (1: 7,500)
	SIDS関連疾患	9: 104,517 (1: 11,500)

広島・重症心身障害児施設鈴が峰 佐倉伸夫病院長のデータより

\*編集部注：厚生労働省研究班は、このほどSIDSの診断ガイドラインをまとめ、その内容を明らかにした。新たな指針によると、非解剖例は「死因不詳」となり、SIDSと診断するためには解剖が不可欠な要素となる。また、対象児は1歳未満と原則限定し、剖検の結果と病歴などを十分考慮したうえで、窒息死などの鑑別を重視する内容がうたわれている。

## ▶ 第48回日本先天代謝異常学会

～タンデムマスによる新生児スクリーニング～  
脂肪酸・有機酸代謝異常症の  
早期診断例が増加

血中の多種のアミノ酸とアシルカルニチンを同時測定する新技術タンデム質量分析法(MS/MS)が、新生児スクリーニングを大きく変えようとしている。熊本市で開かれた第48回日本先天代謝異常学会(会長=熊本大学小児科・遠藤文夫教授)のワークショップ「タンデムマスによる新生児スクリーニングの近未来」(司会=島根大学小児科・山口清次教授, 福井大学看護学科・重松陽介教授)では、山口教授ら厚生労働省研究班が全国5施設で進めている試験研究の現状を踏まえて、タンデムマスを新生児スクリーニングに採用することで、脂肪酸、有機酸およびアミノ酸代謝異常症が年間100例程度発見され、早期診断により恩恵を受ける患児を従来法よりも大幅に増やせるとの見通しが明らかにされた。

## 対象疾患、診断・治療体制が課題

シンポジウムの冒頭で、山口教授は「タンデムマスの登場を機に、わが国の小児福祉に貢献するために効率的な新生児スクリーニングのシステムを再構築すべきときに来ている」と述べた。また、今後取り組むべき課題として、①新しいスクリーニング対象疾患の自然歴の調査②確定診断体制の整備③診療支援体制・診療ガイドライン作成④精度管理体制⑤検査施設基準の見直し⑥費用効果の検討などを挙げた。

わが国の新生児スクリーニングは1977年に開始され、フェニルケトン尿症(PKU)、ホモシスチン尿症、メープルシロップ尿症(MSUD)の3つのアミノ酸代謝異常症、ガラクトース血症、および2つの内分泌疾患の計6疾患が対象となっている。

タンデムマスでは、ガスリー濾紙のパンチ1つでPKUなどを含むアミノ酸、脂肪酸、有機酸代謝異常約25種類を検出可能だ。現行のアミノ酸代謝異常症のスクリーニングにタンデムマスを採用すれば、対象疾患を大幅に拡大できる。今後、研究班では、疾患別頻度や治療の有益性など試験研究のデータを分析し、対象疾患を絞り込むことになる。

## 国内発見率約8,500出生に1例

タンデムマスによる新生児スクリーニングは、2000年前後から世界各国で導入に向けた動きが活発化している。国内の試験研究の現状について、重松教授は、今年10月末までに29万人のタンデムマス・スクリーニングを終了し、34例の患児が発見されたと報告。疾患の内訳は、脂肪酸酸化異常症9例、有機酸代謝異常症15例、アミノ酸代謝異常症10例で、発見率は約8,500出生に1例となっている(表)。タンデムマス・スクリーニングが全国規模で導入された場合、脂肪酸・有機酸代謝異常症を中心に年間100例程度が発見されると予測される。

欧米では、タンデムマス・スクリーニングで発見される疾患は3分の2がPKUと中鎖アシルCoA脱水素酵素(MCAD)欠損症であるが、わが国では有機酸代謝異常症がPKUの3～4倍、脂肪酸酸化異常症がPKUの2倍の頻度で発見されている。特に脂肪酸酸化異常症については、乳幼児低血糖発作や突然死の原因になる疾患を含むだけにスクリーニングの意義が大きい。治療は、飢餓を防止する栄養管理や中鎖脂肪酸(MCT)投与などで発症予防が行われる。

赤ちゃんが誕生した際に、先天的な代謝異常症を見つけ、障害を予防する新しい新生児スクリーニングの研究が進んでいる。現在はフェニルケトン尿症など六つの疾患が対象になっているが、「タンデムマス」と呼ばれる新検査法は、安価で一挙に二十数種類の疾患を検出できる利点がある。

新検査法導入に向けて、このほど厚生労働省研究班(班長、山口清次・島根大小児科教授)の全体会議が東京で開かれ、既に四十万件を超える検査が実施されていることが報告された。

現在行われている方法は「ガスリーテスト」と呼ばれ、一九六二年の開発。紙に新生児の血液を染み込ませて検査するが、タンデムマスでもそのまま利用できる。新検査法で見えてくるのは、現在対象になっているフェニルケトン尿症

## 島根など40万件超 新生児を調査

### 代謝異常症新検査法

会議では、化学及血清療法研究所(熊本市)が「昨年夏から熊本県全域と宮崎県の一部の新生児の検査を開始した」と報告。島根大医学部でも島根県全域はじめ、宮城、岡山、愛媛、山口県の検査を実施しており「昨年一年で約二万四千件を検査。四人で代謝異常が見つかった」と報告した。

日本でいち早くタンデムマスの試験を開始した福井大の研究などを合わせると、これまでに新生児延べ四十万件を超える検査を実施、四十数人の代謝異常が見つかったことが分かった。

班長の山口教授は「各地でタンデムマス導入が進み、昨年だけで新生児の約一割に当たる十万件を超える検査が行われている。二―三年以内になり普及するのは間違いない。疑陽性などが出ないよう実用化に向けて努力していきたい」と話している。

#### 新生児で見える疾患

ガスリーテスト (現在の検査法)	フェニルケトン尿症 など6疾患
タンデムマス (新検査法)	フェニルケトン尿症 など22疾患

(新検査法でも、現行の3疾患は検出できないため、2つの検査を並行して行う必要がある)

共同通信(全国版)

# 島根大が新手法研究

## 新生児の血液で障害を早期発見

知らずに放置しておくとも将来障害が出る可能性のある病気を、新生児の血液から見つけて予防に生かす「新生児マススクリーニング」。この検査で、現行の手法より2倍以上の数の病気を発見できる新検査法「タンデムマス法」が、島根大医学部付属病院(出雲市)で研究されている。【細川貴代】

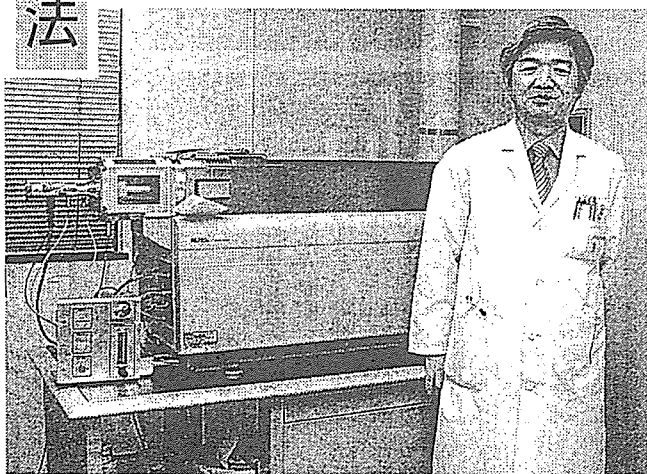
スクリーニングは先天性代謝異常を発見する検査。現行の検査法はガスリー法といい、ろ紙に新生児の微量の血液を染み込ませて検査する。フェニルケトン尿症など6種類の病気を発見でき、国内では77年から行われている。

研究中のタンデムマス法も血液採取をして検査するところと同じで、新生児への負担は少ない。

### タンデムマス法

### 高感度で現行より2倍以上の実績

ガスリー法と比べ高感度でアミノ酸代謝異常症など20種類以上の病気が発見できるという、欧米などで既に普及している。国内では90年代にタンデムマス法の研究が始まり、現在、島根大病院などが厚生労働省から補助を受けて実施している。同大医学部小児科の山口清次教授は「疾患は早期発見で予防が可能。タンデムマス法の検査方法が普及すれば、急性脳症や乳幼児突然死症候群のような将来症状が出る病気の早期発見・予防にも役立つ」と話す。また、同法を研究している同科の小林弘典医師は「国内では研究段階だが、この検査法の普及に大きな期待を持っている。医療関係者や保護者にも、選択肢の一つとして知っておいてほしい」と話している。



タンデムマス法で使う分析計と、山口教授—島根大で