

200719025A

厚生労働科学研究費補助金

子ども家庭総合研究事業

タンデムマス等の新技術を導入した新しい  
新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究

平成 19 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 山口 清次

平成 20 (2008) 年 3 月

(1 年目)

# 目 次

## I. 総括研究報告

タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究

(主任研究者：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の検討 (分担：山口清次) ----- 13
  - 1) 有機酸・脂肪酸代謝異常の自然歴の検討  
長谷川有紀、小林弘典、遠藤 充、山田健治、虫本雄一、山口清次 ----- 19
  - 2) 島根大学で診断した中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症の発症形態  
虫本雄一、小林弘典、遠藤 充、長谷川有紀、山口清次 ----- 22
  - 3) タンデムマス新生児スクリーニングにおける確定診断：酵素診断法の利点と問題点  
佐倉伸夫、但馬 剛、津村弥来、白尾謙一郎、岡田 賢、西村 裕、小野浩明、  
中常千代美、渡川美弥子、吉井千代子、濱川以行、畑 郁江、重松陽介 ----- 25
  - 4) グルタル酸血症 2 型の  $\beta$  酸化能評価  
遠藤 充、小林弘典、長谷川有紀、虫本雄一、Li H, P. Jamiyan、山口清次 ----- 28
  - 5) 新しいマススクリーニング対象疾患の遺伝子診断： $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症の解析  
から  
深尾敏幸 ----- 32
  - 6) 稀少遺伝性疾患に対する遺伝子診断ネットワーク構築の検討  
松原洋一、青木継稔、奥山虎之、鎌谷直之、呉 繁夫、小崎健次郎、小杉眞司  
櫻井晃洋、堤 正好、成澤邦明、福嶋義光、山口清次 ----- 35
  - 7) 宮城県におけるタンデムマススクリーニング試験研究 -メチルマロン酸血症、プロ  
ピオン酸血症精検例の検討-  
大浦敏博、坂本 修、島田美香、斉藤郁磨、名古屋裕子、一條敦子、針生敬子、  
山本俊夫、遠藤善宏、秋山和夫、白石廣行、虫本雄一、遠藤 充、小林弘典、  
長谷川有紀、山口清次 ----- 39
  - 8) 拡大新生児マススクリーニングにて発見され、当科にてフォローされている 3 症例  
-居住地近くに診療体制を整える重要性について-  
高柳正樹 ----- 42
  - 9) 検査施設のあり方に関する研究 -検査施設におけるスクリーニング関連情報の収集・  
解析及びシステム改善の役割-  
福士 勝、梅橋豊蔵、山口清次 ----- 44
  - 10) ムコ多糖症スクリーニングの実施に関する問題点の検討  
田中あけみ ----- 47
  - 11) ムコ多糖症の尿によるスクリーニング成績「過去 20 数年間の経験」  
折居忠夫、早坂和子、田部美穂、折居恒治、鈴木康之 ----- 49
  - 12) ムコ多糖症 I 型・II 型の全国実態調査：マス・スクリーニングに向けて  
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 ----- 53

13) ムコ多糖症の新生児スクリーニング開発 戸松俊治、アドリアーナ モンターニョ、小熊敏弘、鈴木康之、折居忠夫、 佐倉伸夫、福士 勝、山口清次	55
14) 新しい MPS 症の血液ろ紙とタンデムマスによるスクリーニング法の研究 小熊敏弘、戸松俊治、福士 勝	58
15) MPS I 型 (Hurler・Scheie 症候群) および GSD II 型 (Pompe 病) の新生児スクリーニ グ法の検討 北川照男、鈴木 健、石毛信之、穴澤 昭、大和田 操	60
16) ライソゾーム病の包括的診療システムの構築 奥山虎之、小崎里華、田中藤樹、右田王介、三原喜美恵、岡田美智代、小田絵里	63
17) 新生児マス・スクリーニングで発見されたフェニルケトン尿症 25 例の日常生活調査 大和田 操	65
18) 新旧マススクリーニング疾患患児の民間保険加入について -H19 年度民間保険会社へ のアンケート調査- 小松祥子、平田陽一、松原洋一、原田正平、新宅治夫	68
2. タンデムマスによるスクリーニングの効果の検討 (分担：重松陽介)	71
1) タンデム質量分析計による新生児マススクリーニングにおける非誘導体化法の検討 野町祥介、仲島知美、櫻田美樹、太田紀之、福士 勝、矢野公一、Ulrich G Jensen	76
2) 東京地区におけるパイロットスタディの成績 -第 4 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	81
3) 非誘導体化タンデムマス分析における専用キットと自家調整試薬の検討 稲岡一考、竹島清美、中村しのぶ、宮城晶子、入江明美、宮道 徹、山田 穰、 中山雅弘、和田芳直、重松陽介	89
4) 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 2007 年の成績 小林弘典、長谷川有紀、遠藤 充、山口清次、大浦敏博、重松陽介	94
5) 質量分析法を用いた代謝異常スクリーニング診断 -リスク児を中心に- 松下優美、猪口隆洋、青木久美子、田代恭子、稲場美佐、井上かおり、原 千尋、 松石豊次郎	96
6) 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 3 報) 田崎隆二、武田聖子、藤田春雄、中村公俊、三刈 浩、遠藤文夫、梅橋豊蔵	98
3. 新生児マススクリーニングの精度管理体制に関する研究 (分担：原田正平)	101
1) 新生児マススクリーニングの新しい精度管理システム導入前の全国スクリーニング 検査機関実情調査 原田正平、加藤忠明、松井 陽、鈴木恵美子、渡辺倫子、芳野 信	107
2) タンデムマススクリーニングにおける精度管理の現状 渡辺倫子、鈴木恵美子、福士 勝、鈴木 健、石毛信之、山上祐次、木下洋子、 小田切正昭、石山 洋、稲岡一考、田崎隆二、加藤忠明、松井 陽、原田正平	110

3) 現行アミノ酸代謝異常検査へのタンデムマス法導入に関する研究	
石山 洋、原田正平	113
4) 採血手技によるマススクリーニング検査データの検討	
河地 豊、福士 勝、藤倉かおり、望月孝一、原田正平	117
5) 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 19年度までのパイロットスタディの結果と実施手順書案について-	
鈴木恵美子、渡辺倫子、前田昌子、成瀬 浩、望月孝一、山上祐次、安片恭子、 田崎隆二、九曜雅子、園山京子、吉井千代子、平原史樹、加藤忠明、松井 陽、 原田正平	123
6) 検査機関が中心となって実施したブラインドサンプルによる外部精度管理導入に向け ての取り組み -富山県の場合-	
九曜雅子、二谷 武、吉田丈俊、今村博明、副田善勝、佐竹紳一郎、鈴木恵美子、 渡辺倫子、前田昌子、成瀬 浩、平原史樹、加藤忠明、松井 陽、原田正平	127
7) わが国のスクリーニング外部精度管理システムへのブラインドサンプル導入の検討 -検査機関での実施報告(千葉)-	
安片恭子、稲田佳美、畑中美緒、村山仁美、鈴木恵美子、原田正平	130
4. 新生児マススクリーニングの費用対効果に関する研究(分担:大日康史)	
1) ムコ多糖症における費用対効果分析:文献的検討	
大日康史、菅原民枝	133
5. 新生児マススクリーニングの臨床的効果に関する研究(分担:加藤忠明)	
1) 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法制化後の小児慢性特定 疾患治療研究事業での登録状況	
加藤忠明、顧 艶紅、佐藤ゆき、原田正平、重松陽介、山口清次	137
6. 新生児聴覚スクリーニングに関する研究(分担:三科 潤)	
1) 本邦における新生児聴覚スクリーニングの普及度に関する検討	
三科 潤、高田 哲、福島邦博、御牧信義、木島照夫、菅原仙子、南村洋子	143
2) 岡山県新生児聴覚検査事業の現状と今後の課題	
御牧信義	146
3) 早期発見後の聴覚障害幼児に対する介入方法とその成果	
福島邦博	149
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	151
IV. 研究成果の刊行物・別刷	155

# I. 総括研究報告書

タンデムマス等の新技術を導入した新しい  
新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究

主任研究者 山口清次（島根大学医学部教授）

## タンデムマス等の新技術を導入した新しい 新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究

主任研究者 山口清次（島根大学医学部教授）

### 研究要旨

タンデムマス等の新技術を導入した新生児マススクリーニング体制の立て直しに関する研究を開始した。タンデムマスによって拡大する対象疾患の自然歴の調査とパイロットスクリーニングによって、発症してから診断された患者よりもスクリーニングで発症前に発見した患者の予後が明らかに良いことが明らかになった。しかし種々の要因についてさらに研究する必要がある。酵素、遺伝子診断および診療支援体制の整備も順調に進んだと思われる。さらに費用対効果を有機酸・脂肪酸代謝異常スクリーニングのみならずムコ多糖症などに広げて検討を開始した。また個人情報に配慮した患者追跡体制も小児慢性特定疾患治療研究事業との連携も含めて構築されつつある。タンデムマス導入を機に検査施設の集約化、効率化、と同時に、医療機関、行政との連携体制の強化もスタッフのモチベーションを維持するためにも必要である。日本から発信するスクリーニング技術として血液ろ紙とタンデムマスを用いるムコ多糖症の検査技術が開発された。今後、技術の簡略化、コスト削減、実際への応用などが課題である。聴覚スクリーニングはパイロットスタディーが始まって 10 年以上が経過する。現時点では産科施設の約 60% が導入し、聴覚障害施設に通園している小児のうちスクリーニングで見つかった小児の割合が増えつつある。また補聴器器具装着年齢もスクリーニングで発見された小児の方が著しく早まることも明らかになった。新技術を導入したスクリーニングの利点と課題を明らかにさせてゆきたい。

### 分担研究者

山口清次（島根大学医学部教授）  
重松陽介（福井大学医学部教授）  
原田正平（国立成育医療センター研究所室長）  
大日康史（国立感染症研究所主任研究官）  
加藤忠明（国立成育医療センター研究所部長）  
三科 潤（東京女子医科大学  
母子総合医療センター准教授）

れて 30 年が経過する。この間に取り巻く環境は変化し、新技術開発によるスクリーニング対象疾患の拡大、スクリーニング体制の効率化など立て直しが求められている。特にタンデムマス法では従来のアミノ酸血症のみならず、有機酸・脂肪酸代謝異常まで対象疾患を拡大でき、ガスリー法に代わる方法として世界的に普及しつつある。また新生児聴覚スクリーニングもいくつかの国ではスタンダードになりつつある。

### 研究背景

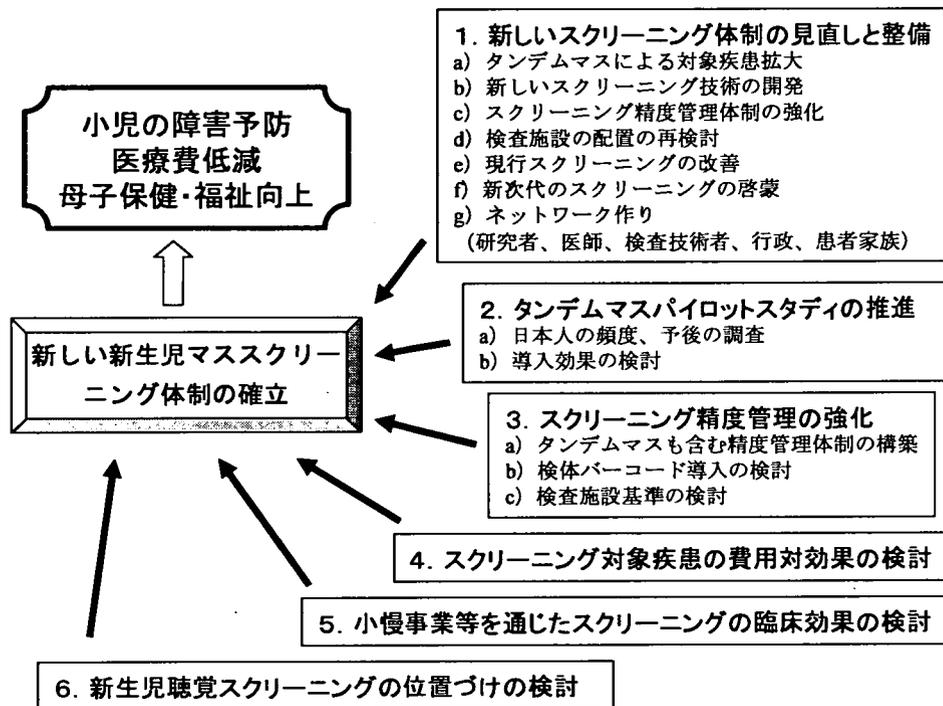
新生児代謝異常マススクリーニングが開始さ

新生児マススクリーニングの目的は、疾患を早期に発見すること自体ではない。早期発見によって小児の障害予防を達成しなければならない。その対象とする疾患が拡大されればそれだけ多く

の子どもたちが障害から救われる。さらに行政施策としてマススクリーニングを進めるためにはその費用対効果の評価も不可欠である。従って母子保健、福祉向上につながると同時に医療費低減がはかれることが望ましい。効率的な新生児マススクリーニング体制を確立するために、図1に

示すような6つの分担研究に分けて現行スクリーニングの効果と問題点も検討しながら、タンデムマス等の新技術導入、スクリーニング体制の見直しなどを行って、わが国の新生児マススクリーニング事業の質の向上をめざす。

図1. 本研究班の目的と活動



## 研究方法

わが国の新生児マススクリーニング体制を立て直すために、表1に示すような1)～6)の6つの分担研究のグループを構成してそれぞれの研究内容を設定し、平成19年度は以下の方法で研究を進めた。

### 1) 新しい新生児マススクリーニング体制の検討 (分担：山口清次)

a. タンデムマス法によって発見される新しい対象疾患の自然歴の調査、確定診断、診療支援体制について検討した。

b. タンデムマス導入を機に検査施設の集約化、

関係各機関の協力体制について検討した。

c. 新しいスクリーニング技術開発を目的としてムコ多糖症スクリーニング技術を検討した。

d. さらに現行のスクリーニングで発見された患者の長期のQOLについて調査した。

### 2) タンデムマスによるマススクリーニングの効果の検討 (分担：重松陽介)

a. 福井大学、島根大学、および札幌市・東京都・大阪府・熊本県の現行マススクリーニング実施機関でパイロット研究を行った。

b. 一方、方法論の検討として、脂肪酸酸化異常症やシトリン欠損症のスクリーニングにおける指標とそのカットオフ値を再検討した。

表 1. 本研究班の分担課題と主な研究内容

分担課題	主な研究内容
1) 新しい新生児マススクリーニング体制の検討 (分担：山口清次)	1. 新しい対象疾患の臨床経過、予後の検討 2. 対象疾患の確定診断体制の確立 3. 新しい対象疾患の診療支援ガイドラインの作成 4. タンデムマス検査施設の配置、満たすべき基準に関する検討 5. 新しいスクリーニング技術の研究 (主にムコ多糖症) 6. スクリーニングで発見された患者のQOLの向上
2) タンデムマスによるスクリーニングの効果の検討 (分担：重松陽介)	1. 全国数カ所でパイロットスタディーの推進。 2. スクリーニング対象疾患の設定。 3. わが国におけるタンデムマス導入の効果の検討
3) 新生児マススクリーニングの精度管理体制に関する研究。 (分担：原田正平)	1. 現行スクリーニングの外部精度管理の検討。 (ガスリー法、HPLC法、酵素プレート法等) 2. タンデムマスの精度管理のあり方の検討。 3. 検体採取、登録、結果報告の流れの精度管理。
4) 新生児マススクリーニングの費用対効果に関する研究 (分担：大日康史)	1. タンデムマス・スクリーニングの費用対効果の検討 2. 新しい対象疾患 (リソソーム病など) の費用対効果の検討 3. 聴覚スクリーニングの費用対効果の検討
5) 新生児マススクリーニングの臨床的効果に関する研究 (分担：加藤忠明)	1. 小児慢性特定疾患治療研究事業等による追跡体制の整備。 2. 医療経費等を含むスクリーニングの臨床的効果を検証。
6) 新生児聴覚スクリーニングに関する研究 (分担：三科 潤)	1. 聴覚スクリーニングの普及。 2. 早期介入による長期的な効果の検証。

c. また検体前処理における市販キット使用の利点と問題点の検討を行った。

**3) 新生児マススクリーニングの精度管理体制に関する研究 (分担：原田正平)**

新生児マススクリーニング外部精度管理機関「新生児スクリーニング研究開発センター (NSセンター)」が、2007年4月から国立成育医療センターに移った。ここを中心に以下の研究を行った。

a. 新生児スクリーニング検査実施システムの実情把握。

b. タンデムマススクリーニングの導入に向けた精度管理体制整備。

c. ブラインドサンプルによる新しい外部精度管理システムの検討。

d. 新生児マススクリーニングの精度管理体制充実・改善のための研究。

**4) 新生児マススクリーニングの費用対効果に**

## 関する研究（分担：大日康史）

有機酸・脂肪酸代謝異常の費用対効果をまとめ、さらにムコ多糖症スクリーニングの費用対効果分析に着手するため文献的検討を行った。

## 5) 新生児マススクリーニングの臨床的効果に関する研究（分担：加藤忠明）

タンデムマス法の対象疾患として設定されている 22 疾患のうち、法制化後小児慢性特定疾患治療研究事業で対象となっている 19 疾患について、平成 10～18 年度の小慢事業への登録状況を調査した。

## 6) 新生児聴覚スクリーニングに関する研究（分担：三科潤）

本邦における新生児聴覚スクリーニングの普及度を調査するため、全国の分娩取扱機関のうち 883 機関と、本邦の主な早期療育機関である難聴幼児通園施設（23 機関）および聾学校幼稚部（97 校）を対象に、聴覚スクリーニング実施状況に関連するアンケート調査を行った。

## 研究結果

### 1) 新しい新生児マススクリーニング体制の検討（分担：山口清次）

a. 新しい対象疾患の自然歴調査、確定診断、診療支援体制：新しい対象疾患となる有機酸・脂肪酸代謝異常の自然歴を検討したところ、タンデムマスによる発症前診断は、発症してから診断された症例に比べ有意に良好な予後であることが明らかになった。

スクリーニングの診断をサポートするために、HPLCと末梢白血球を用いる脂肪酸・有機酸代謝異常の簡便な酵素診断法を確立し、同時にこの系では診断できない疾患（短鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症、メチルクロトニルグリシン尿症など）についても明らかにした。また培養細胞とタンデムマスを用いる方法で生化学診断の困難なケ-

スの多いグルタル酸血症 2 型の酵素診断、重症度評価法を確立した。またスクリーニング対象疾患の遺伝子診断が必要な場合、稀少疾患であり研究の一環として行われているのが現状で、検査可能な施設はきわめて限られ、永続的に行える保証はない。必要経費を保証して診断できる施設を集約化するための体制を構築する取り組みを始めた。

診療ガイドライン作りに向けて、タンデムマス・スクリーニングで発見された患者の新生児期の臨床徴候と転帰を検討し、タンデムマス導入後の診療支援体制のあり方について検討した。プロピオン酸・メチルマロン酸血症の疑われた患者の中には一過性異常と考えられる症例も少なくなかったので注意を要する。また他地域で発見されて転居してくる患者もありうる。フォロー中の患者のデータの共同管理法などを至急に検討する必要がある。

b. 検査施設の集約化と協力体制：新生児マススクリーニングでは、①検査前の手続き（インフォームドコンセント、採血、検体の送付等）、②検査の実施（検体受付、一次検査、二次検査、再採血検査等）及び③検査後の対応（精査、診断、治療等）の段階がある。各段階相互の連携、フィードバックのできる体制を作る必要がある。

c. ムコ多糖症スクリーニング技術の開発：わが国で酵素診断したムコ多糖症 337 症例の内訳は、I 型 49、II 型 182、IIIA 型 28、IIIB 型 27、IIIC 型 11、IVA 型 30、IVB 型 0、VI 型 4、VII 型 6 症例であった。酵素補充療法の応用に関して基礎データになると思われる。また血液ろ紙とタンデムマスによるムコ多糖症の新生児スクリーニングの基本技術は開発された。

d. スクリーニングで発見された患者の長期 QOL の改善：新生児マススクリーニングで発見された患者が、障害なく発育し、社会参加できる環境を作るために、長期的 QOL に関する問題を調査した。年長になったフェニルケトン尿症 25 例の治療経過と日常生活について調査したところ、患者全例が食事療法を受容し、身体発育のみでなく心理的、精神的にも健康に発育・発達して

いることが確認された。またスクリーニング対象疾患患児の保険加入について、保険会社 41 社に対してアンケート調査をした。15 社から回答が得られ、前者については基本契約、特約保障とも会社ごとの対応が異なり、後者についてはほとんどの会社で未定や検討課題であることが明らかになった。

## 2) タンデムマスによるマススクリーニングの効果の検討 (分担：重松陽介)

a. タンデムマス・パイロットスクリーニング：福井大学、島根大学、および札幌市・東京都・大阪府・熊本県の現行マススクリーニング実施機関で行った。2007 年 1 年間の分析新生児数は約 17.3 万、発見患者数 20 であった。カルニチントランスポータ異常症と短鎖ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素欠損症患者が新たに発見され、脂肪酸酸化異常症スクリーニングの重要性が示された。一方、患者数としてはプロピオン酸血症を中心とした軽症型の有機酸代謝異常症も多かった。発見された患者のほとんどが、医療介入による良好な QOL が得られており、長期管理データが今後集積される予定である。

b. 方法論の検討：脂肪酸酸化異常症やシトリン欠損症のスクリーニングにおける指標とそのカットオフ値が本年度に発見された患者のデータを基に再検討されされた。今後更に患者データにより改定していく必要性が確認された。

c. 検体前処理における市販キットの検討：市販キットの有用性を検討したが、概ね良好な検査精度が確認されたが、検査費用を考慮する必要もある。

## 3) 新生児マススクリーニングの精度管理体制に関する研究 (分担：原田正平)

新生児マススクリーニング外部精度管理機関「新生児スクリーニング研究開発センター (NS センター)」が、2007 年 4 月から国立成育医療センターに移った。ここを中心に以下の研究を行った。

a. 新生児スクリーニング検査実施システムの実情把握：全国 48 検査機関中、連絡会議・協議会の設置が 27 機関、未設置 18 機関、その他 3 機関であった。地域によってシステムが多様である。

b. タンデムマススクリーニングの導入に向けた精度管理体制整備：タンデムマス分析をしている計 7 機関にアンケート調査をした。外部精度管理検体としては、NS センターのものと同米国の Centers for Disease Control and Prevention (CDC) のアミノ酸・アシルカルニチン用外部精度管理検体を分析しているという回答であった。一部の測定値のばらつきが大きく、NS センターによるアシルカルニチン添加精度管理検体作製の検討も必要である。

c. ブラインドサンプルによる外部精度管理システムの検討：新生児ろ紙血検体と区別がつかないブラインドサンプルを使用して、2007 年 12 月までに 7 検査機関 (神奈川、埼玉、千葉、熊本、富山、島根、広島) で試行し、問題なく終了した。さらに対象地域を拡大し試行を続ける予定である。

d. 新生児マススクリーニングの精度管理体制充実・改善のための研究：1977 年 MS 開始時の先天性代謝異常等検査のろ紙血採取方法は、足蹠穿刺で採血ろ紙を直接当てて採取とされていたが、現在のマススクリーニング検査方法は、BIA 法、HPLC 法、酵素法、LC/MS/MS 法と多様化しており、愛知県、札幌市、埼玉県各採血医療機関にアンケート調査を行い、採血部位、採血方法と採血実施者について頻度と測定値を検討した。その結果、足底・手背採血と直接塗布・毛細管使用で多用な組み合わせが生じており、また測定法による違いも含め、さらに多数例で検討した上での標準化の必要性が問われるものと結論された。

## 4) 新生児マススクリーニングの費用対効果に関する研究 (分担：大日康史)

今年度、主にムコ多糖症における費用対効果分析について文献的検討を行った。ムコ多糖症の新生児スクリーニングにおける費用対効果分析を行った研究はなかった。ムコ多糖症酵素補充療法

の QOL への影響はこれまで計測されたことがなかったためである。骨髄移植に関しても、余命への影響が検討されているものの費用対効果は検討されていない。また I 型以外のムコ多糖症の治療に関する費用対効果分析は行われていない。

#### 5) 新生児マススクリーニングの臨床的効果に関する研究 (分担: 加藤忠明)

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法制化後の小児慢性特定疾患治療研究事業で対象となっている 19 疾患に関して登録状況を調査した。19 疾患の合計登録人数は 1,194 人 (平成 10~18 年度)、延べ人数は 3,987 人であった。多くは、尿中有機酸分析、酵素診断などで診断されたものであった。タンデムマスによるパイロット研究で発見されたものは、6 例 (HMG 血症、グルタル酸血症 1 型、VLCAD 欠損症) であった。これらは、マススクリーニング以外の方法で診断された患者に比べて合併症が少なかった。

#### 6) 新生児聴覚スクリーニングに関する研究 (分担: 三科潤)

全都道府県における分娩取扱機関のうち 883 機関を対象にスクリーニング実施に関する調査を行った。現在まだ集計中であるが、これまでのところ聴覚スクリーニングをしている機関は約 60% である。

主な難聴幼児通園施設 (23 機関) および聾学校幼稚部 (97 校) の通園している患者の調査によると、平成 18 年に指導を行った 0 歳児は計 517 名であったが、このうちスクリーニングで発見された児は 62% (323 名) であった。また 1 歳児では 43%、2 歳児 30%、3 歳児 24% であった。

スクリーニングで発見された難聴患児の補聴器装着開始時期は、平均 5.3 か月であり、それ以外の例では 13~36 か月であった。スクリーニングで発見された症例に対する補聴器装着開始時期は著しく早まることが明らかになった。

#### D. 考察

わが国の新生児スクリーニングは、タンデムマス等の新技術導入を機に体制を立て直し、効率化して医療費低減にも貢献しながら母子保健の向上をはかる体制を構築すべき時期にあると思われる。本年度はこの研究班 3 年 (予定) の 1 年目である。

本年度の研究によって、新しい対象疾患である有機酸・脂肪酸代謝異常 150 例以上の調査によって自然歴がかなり明らかになってきた。そしてタンデムマスによるパイロットスクリーニングで見つかった患者 40 名余と比較して、明らかにスクリーニングで見つかった患者の予後がよいというエビデンスも得られた。しかし、スクリーニングで見つかる患者の中には一過性の軽症型も含まれており、さらに患者のフォローアップを進める必要がある。

タンデムマス導入後の新しい対象疾患の確定診断、重症度評価の体制作りも進みつつある。また遺伝子診断のネットワーク作りも始められた。酵素診断、遺伝子診断をこれまでと同様に研究機関のボランティアにいつまでもまかせることはできない。研究のテーマが変われば稀少疾患の解析は不可能になるからである。一定の必要経費を負担して永続的な診断体制を作るべき時期にきている。

新生児スクリーニングが始まって 30 年が経過するが、数年前から個人情報保護を理由に患者の追跡が不十分な状況になっている。スクリーニングで見つかった患者の経過を追跡しなければ、費用対効果の評価はもちろんのこと、適切な診療が行なわれているかわからない。個人情報に配慮した患者の登録体制を構築することは、稀少疾患の治療法向上にも役立つ。また同時に、産科・新生児施設、行政、検査機関、診療施設という流れの中で、各段階相互の情報交換をする体制を整備する必要がある。このことは、新生児スクリーニングに対するモチベーションを高め、稀少疾患も大切に社会の実現に貢献する。

また本研究班では、世界に情報発信する研究としてムコ多糖症などのスクリーニング技術の開発に関する研究も行なった。血液ろ紙と、タンデムマスで基本的技術は開発できた。しかし、コスト面の問題、応用の問題などが今後の課題である。ムコ多糖症の自然歴を把握し、新しい治療導入の効果を検証しながら、スクリーニング技術を応用する必要がある。

タンデムマスを導入したパイロットスタディーは、本年度 17 万人以上の新生児を対象にして行なわれ 20 名の患者を発見した。1997 年福井大学で始められて以来、検査を受けた新生児数は 60 万人を超えた。そしてわが国では約 1 万人に一人の頻度で患者が見つかることがわかった。一方、欧米では 4,000~5,000 人に 1 人の頻度といわれ、このギャップの原因については、遺伝的背景、スクリーニング体制(採血時期、検体搬送体制など)、あるいは検査精度等について検討する必要がある。またスクリーニングで見つかった患者では、症状が出てから診断された患者に比べて、明らかに予後がよいというエビデンスも得られた。今後、費用対効果、社会的需要の面から有利であることが確認できれば従来のガスリーテストにかえてタンデムマス導入を考えるべき時期に来たと思われる。

スクリーニングで発見される患者の追跡体制については工夫が必要である。小児慢性特定疾患事業の登録システムの充実、患者家族会などと研究者の自発的交流の場も検討すべきであると思われる。患者家族のナマの声に耳を傾け、また患者も治療法などについて新しい情報を得ることもできる。また検査施設に患者の転帰などに関する情報がフィードバックされればモチベーションも高まる。このように、患者から検査機関、行政、診療機関、産婦人科施設などの連携をもっと考えるしくみを考えるべきであろう。

聴覚スクリーニングは、パイロット研究が始まって 10 年以上が経過する。現在少なくとも 60% 以上の産科施設が導入しているといわれ、難聴支援施設に通園する小児のうちスクリーニングで

発見された患者の割合が増加しつつある。スクリーニングで発見された患者に対する補聴器装着年齢が有意に早まることが調査によって明らかになった。コストの問題、難聴の専門的医療機関、療育施設の充実などの問題にも取り組んでゆく必要がある。

新生児スクリーニングでは、患者を発見すればよいものではない。小児の障害予防、あるいは障害の軽減によって、健全な小児の発育発達をサポートし社会参加に結びつけることである。スクリーニングで発見された後の支援体制の充実も図りながら進める必要がある。

## E. 結論

タンデムマス等の新技術を導入した新生児マススクリーニング体制の立て直しに関する研究の 1 年目の研究成果を報告した。拡大するスクリーニング対象疾患の自然歴の調査、診断・診療支援体制の整備も順調に進んだと思われる。さらに費用対効果、社会的診療効果の解析、および個人情報に配慮した患者追跡体制もできつつある。またタンデムマス導入を機に検査施設の集約化、効率化、スクリーニングにかかわる各部署の連携の強化もモチベーションの維持に重要である。さらに新しいスクリーニング検査技術として血液ろ紙とタンデムマスをを用いるムコ多糖症スクリーニングについて検討した。今後、開発した技術の簡略化、コスト削減、実際への応用などが課題である。聴覚スクリーニングは現在、産科施設の約 60% が導入し、聴覚障害施設に通園している小児のうちスクリーニングで見つかった小児の割合が増えつつあり、また補聴器器具装着年齢もスクリーニングで発見された小児の方が著しく早まることも明らかになった。

今後、新技術を導入した新生児スクリーニングの利点と課題を明らかにし、実践に向けた研究を進めたい。

**F. 健康危険情報**

なし

**G. 研究発表**

(別掲、個別に掲載)

**H. 知的財産権の出願・登録**

なし

## 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の  
検討および研究総括

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の検討

分担研究者 山口清次（島根大学医学部教授）

研究要旨

ガスリーテストに代わってタンデムマスが世界的に普及しつつある。タンデムマスがわが国に導入された場合、新しい対象疾患に対する診断、診療支援体制、精度管理体制、および患者追跡体制が不可欠となる。またこれを機にわが国のスクリーニング体制の効率化をはかる必要がある。この分担研究において以下の成果が得られた。新しい対象疾患となる有機酸・脂肪酸代謝異常の自然歴を検討したところ、タンデムマスによる発症前診断は、発症してから診断された症例に比べ有意に良好な予後であることが明らかになった。スクリーニングをサポートするためには、簡便な確定診断法すなわち、GC/MS の他酵素診断、遺伝子診断が必要となる。本研究で簡便な検査法、および遺伝子解析のネットワーク作りが進んでいる。スクリーニングで発見された有機酸・脂肪酸代謝異常患者の臨床経過を追っているが、診療ガイドラインなども充実させておく必要がある。ムコ多糖症などに対する酵素補充療法のような新しい治療法が開発され、効果を高めるために発症前スクリーニングが期待されている。血液ろ紙とタンデムマスを用いるムコ多糖症のスクリーニング技術は開発された。しかし、コストの問題、適応の問題、早期治療開始による効果について検討する必要があるなど、課題が残されている。タンデムマス導入は効率的なスクリーニング体制を立て直す機会である。またスクリーニングで発見された患者の長期の QOL は調査した範囲では良好であったが、地域による温度差があるかもしれない生命保険加入などの問題にも一定の提言をする必要がある。そのためには稀少疾患の登録体制を充実させる必要がある。

研究協力者

長谷川有紀（島根大学小児科）  
虫本雄一（島根大学小児科）  
遠藤 充（島根大学小児科）  
佐倉伸夫（心身障害児施設鈴が峰）  
但馬 剛（広島大学小児科）  
深尾敏幸（岐阜大学小児科）  
松原洋一（東北大学遺伝学）  
大浦敏博（東北大学小児科）  
高柳正樹（千葉こども病院）  
福士 勝（札幌市衛生研究所）  
田中あけみ（大阪市立大学小児科）

小熊敏弘（第一三共・薬物動態研究所）  
戸松俊治（セントルイス大学小児科）  
折居忠夫（岐阜大学名誉教授）  
鈴木康之（岐阜大学医学教育）  
北川照男（東京都予防医学協会）  
奥山虎之（国立成育医療センター）  
大和田操（女子栄養大学）  
新宅治夫（大阪市立大学小児科）

A. 研究背景

新生児マススクリーニングの障害予防効果は

社会的に認知されている。最近、新しいスクリーニング検査技術としてタンデムマス法が開発され、世界的に普及しつつある。本研究班でもわが国におけるタンデムマス導入の効果を検討している。タンデムマスを導入すれば、対象疾患が20種類以上に拡大する。スクリーニング対象疾患は稀少疾患であるので、患者が発見されたときの診断、診療支援体制が必要になる。さらに、少子化の進行、経済状況の変化、個人情報保護を理由にした患者追跡体制のゆるみ、および患者QOLの問題などを背景に、マススクリーニング体制の再検討されるべき時期に来ている。そこで、タンデムマス導入を念頭においたスクリーニング体制のあり方について検討した。

## B. 研究方法

### 1. 対象疾患の自然歴調査

患者追跡調査の基本情報とする目的で、タンデムマス・スクリーニング対象疾患の自然歴を調査した。有機酸・脂肪酸代謝異常患者について、発症時期、発症形態および転帰をアンケート調査した。また特に欧米でタンデムマス・スクリーニングの対象疾患として有名な中鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症の日本人症例の発症形態について調査した。

### 2. 確定診断支援体制 (GC/MS、酵素、遺伝子診断)、およびネットワークづくり

末梢リンパ球と HPLC を用いる簡便な酵素診断法、培養細胞とタンデムマスを用いる脂肪酸代謝異常の酵素評価法、遺伝子診断を行うためのネットワーク作りの問題点について検討した。

### 3. 診療支援体制 (診療ガイドラインなど)

タンデムマス・スクリーニングで発見された患者の新生児期の臨床徴候と転帰を検討し、タンデムマス導入後の診療支援体制のあり方について検討した。

## 4. 検査施設のあり方の検討

検査施設におけるスクリーニング関連情報の収集・解析及びシステム改善について検討した。

## 5. ムコ多糖症のスクリーニング技術開発とあり方の検討

新しいスクリーニング技術開発を目的としてムコ多糖症スクリーニング技術の開発、スクリーニング実施に関する問題点、および治療の現状について検討した。

## 6. スクリーニングで発見された患者の長期QOL向上

マススクリーニングで発見された患者のQOLを把握する目的で、これまでの新生児マス・スクリーニングで発見されたフェニルケトン尿症25例の日常生活を調査した。またマススクリーニングで発見された患者で問題になっている新旧マススクリーニング疾患患児の保険加入拒否の問題に対応する目的で、民間保険加入について民間保険会社へアンケート調査を行った。

## C. 研究結果

### 1. 対象疾患の自然歴調査

島根大学で、2001年～2007年の間に診断し予後が明らかな症例143例について発症時期とその転帰を年齢ごとに解析したところ、以下のような結果を得た。

1) 有機酸代謝異常症：新生児期発症は全体の41%を占め、初発症状は哺乳不良などの非特異的症狀であった。この群では約半数が死亡し、正常発達を獲得した症例は13%のみであった。乳児期後期の発症群では生命予後は良好だが、障害を残す症例が多い。

2) 脂肪酸代謝異常症：乳児期以降の発症がおよそ8割を占め、特に生後1か月～2歳の発症例が全体の48%を占めた。この群では、急性脳症様発症が多かった。このような症例では、死亡例や後遺症例が50-60%を占めた。

3) スクリーニングで発見された症例：発症後に診断された群に比べ有意に予後良好であった。タンデムマス・新生児マススクリーニングによる障害予防が期待された。一方、軽症型も少なからず発見する可能性があり長期にわたって検討自然歴を追跡する必要がある。

4) 中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症を最近 3 年間に 5 例を診断した。うち 2 例は、1 歳代に感染を契機として重度の低血糖と意識障害を発症し、うち 1 例は発症当日に死亡した。この 2 例の同胞スクリーニングによって 1 例ずつ (2 例) を新たに発見した。このうち 1 例は重症心身障害児となっていた。もう 1 例は 5 歳 5 ヶ月の時点で無症状であった。第 5 例目は、新生児期から間欠的な低血糖発作を起こし、2 歳時の低血糖発作を契機に診断されたが、精神発達遅滞がすでに残っていた。

5) 経験した MCAD 欠損症 5 例のうち 2 例の新生児ろ紙血が入手できたため、後方視的にタンデムマス分析を行なったところ、いずれも新生児期に発見できることが確認された。

## 2. 確定診断支援体制 (GC/MS、酵素、遺伝子診断) およびネットワーク作り

タンデムマス・スクリーニングで発見された患者の確定診断体制を作るために、酵素診断法、遺伝子診断法、およびこれらのネットワーク作りについて検討し以下の結果を得た。

1) タンデムマスによる新生児スクリーニング試験研究で、陽性となった症例数 43 例のうち 35 例については HPLC 法にてリンパ球中の酵素活性を測定した。43 例中 11 例が偽陽性と判定されたが、そのうち 8 例については HPLC 酵素診断法で除外できており、確定検査として有用であった。

2) 偽陽性例が多かった疾患としてプロピオン酸血症、MCAD 欠損症などがあげられる。これらの疾患のスクリーニングでは特に酵素診断の重要性が高い。

3) HPLC とリンパ球を用いる酵素活性測定系

で正しく診断できなかった 5 例の内訳は、3-メチルクロトニルグリシン尿症 (3 例) と SCAD 欠損症 (2 例) であった。これらは現在の測定法では実用困難と判断された。

4) タンデムマスを用いた線維芽細胞のアシルカルニチンプロファイル測定による脂肪酸  $\beta$  酸化能評価法を確立した。全身性カルニチン欠乏症以外は特徴的なプロフィールを示すことが明らかになった。

5) グルタル酸尿症 2 型 (GA2) 14 例の線維芽細胞を用いて、重症度評価を検討した。新生児型 3 例と遅発型 10 例、無症状 1 例でプロファイルでアシルカルニチンプロファイルのちがいのみられることがわかり、GA2 重症度評価ができることがわかった。

6) 新しいスクリーニング対象 22 疾患について、Phenotype/genotype correlation を検討する体制について検討した。年間出生 110 万人と仮定すると、年間最大 100—200 名程度の遺伝子解析を行う可能性がある。1 疾患で平均 20 エクソンをシークエンスする (両方向 40 シークエンス) とすれば、1 日 40 シークエンスを解析していけばよい。それは 1 施設で、研究助手 2 名で、PCR およびオートシーケンサーを 2 台があれば十分対応可能な仕事量と考えられる。

7) 新生児マススクリーニングで発見される疾患の多くは稀少遺伝性疾患である。その診断確定や治療方針の決定、さらに家族への遺伝カウンセリングをおこなうために、しばしば遺伝子診断が必要となる。現在のわが国の診療体系では、遺伝子診断を医療として提供するシステムが整備されていない。そこで、稀少遺伝性疾患の診断のために必要な検体搬送やコストなどを含む全国的な遺伝子診断ネットワークを構築した。

## 3. 診療支援体制の検討

タンデムマス・スクリーニングで発見された患者の新生児期の臨床徴候と転帰を検討し、タンデムマス導入後の診療支援体制のあり方について検討し、以下の結果を得た。

1) 宮城県ではタンデムマス試験研究に参加し、平成17年～平成19年末までに約3万8千人をスクリーニングした。受検率は約70%であった。この間9例の異常症を発見した。うち3名は典型的な所見を示す症例であったが、発症前に診断することが出来た。プロピオン酸・メチルマロン酸血症の疑われた患者6例では、精検時には微量の尿中異常代謝産物が検出されたが、経過とともに減少、消失した一過性異常と考えられた。診断時に注意する必要がある。

3) 拡大新生児マススクリーニングにて発見された計3症例を千葉こども病院でフォローしている。この経験を通じて疾患の特異性から患者の居住地の近くに、24時間救急医療を行っている施設と、かかりつけ医をきちんと確保しなければならない。さらに今後一般小児科医に対する代謝異常症の治療法の啓蒙や、フォロー中の患者のデータの共同管理法などを至急に検討する必要がある。

#### 4. 検査施設のあり方の検討

新しい新生児マススクリーニングの導入にあたっては、検査前の手続き（インフォームドコンセント、採血、検体の送付等）、検査の実施（検体受付、一次検査、二次検査、再採血検査等）及び検査後の対応（精査、診断、治療等）の段階がある。各段階の協議による新たなシステムの決定、新たなシステムによるスクリーニングの実施というサイクルを繰り返していく体制を作る必要がある。

#### 5. ムコ多糖症のスクリーニング技術開発とあり方の検討

最近新しい治療法が開発されつつあるムコ多糖症を中心に、新しいスクリーニング技術開発、スクリーニング実施に関する問題点、および治療の現状について検討し、以下のような結果を得た。

1) ムコ多糖症スクリーニングの実施における問題点を検討した。最近ムコ多糖症I型、II型について酵素治療が承認され、多くの医療施設で治

療が行われるようになった。スクリーニング実施は、ムコ多糖症患者の予後の改善に役立つと思われるが、現時点ではいくつかの問題がある。

2) 現在の酵素治療は完治療法ではなく、知能障害を免れる治療法でもない。

3) ムコ多糖症のうちわが国で最も多い病型であるムコ多糖症II型はX連鎖性劣性遺伝であり、次子の罹患のみならず血縁者の罹患も問題となる。遺伝カウンセリング体制の整備が欠かせない。

4) ムコ多糖症の尿によるスクリーニング成績「過去20数年間の経験」によると、ムコ多糖症の診断数は441症例で酵素診断数は403例であった。

5) 1982年～2000年の19年間のムコ多糖症の酵素診断数は337症例であったが、内訳は、I型49、II型182、IIIA型28、IIIB型27、IIIC型11、IVA型30、IVB型0、VI型4、VII型6症例であった。

6) 2003～2007年に検査会社であるSRLで行なった96例（要再調査）の内訳は、I型16、II型53、III型12、IV型11、VI型4例であった。

7) 6ヶ月乳児尿ろ紙を利用した dimethyl methylene blue 法によるムコ多糖症マススクリーニングのパイロット成績（岐阜県）は、1993年10月～2001年3月の期間に延べ130,574検体スクリーニングを実施した。その結果、1例の陽性例（Hunter病）を見出した。疫学推計によると、岐阜県のムコ多糖症発生頻度を5-6万人に1人と計算された。

8) ムコ多糖症I型・II型の全国実態調査を、全国の主な病院200カ所にアンケート調査した。その結果、一時調査の回収率は27.0%であったが、I型42例、II型146例が報告された（重複例を含む）。二次調査ではI型25例（男11例、女14例）、II型109例（男108例、女1例）の情報が得られ、I型はHurler12例（平均発症年齢0.6歳）、Hurler/Scheie7例（2.1歳）、Scheie6例（5.8歳）であった。年齢分布は10歳未満10例、10～19歳8例、20歳以上7例であった。II型は、重症型69例（平均発症年齢1.7歳）、軽症型40例（3.1

歳)で、年齢分布は10歳未満43例、10~19歳42例、20歳以上24例であった。マススクリーニングの意義と、酵素補充療法の応用に関して基礎データになると思われる。

9) タンデムマスによるムコ多糖症の新生児スクリーニング開発を目的として、蓄積物質である各種グライコースアミノグリカン(GAG)の測定値を検討した。今回我々はタンデムマス法により、デルマタン硫酸(DS)、ケラタン硫酸(KS)、ヘパラン硫酸(HS)を同時に測定する方法を開発することに成功した。

10) 新しいMPS症の血液ろ紙とタンデムマスによるスクリーニング法として、ヒト乾燥血液濾紙(DBS)中GAG分析へ応用可能であることを示した。

11) MPS I型(Hurler・Scheie症候群)およびGSD II型(Pompe病)の新生児スクリーニング法として、乾燥濾紙血と人工基質を用いて酵素活性による方法で精度を検討した。Chamolesらの方法を用いてこれら2疾患のそれぞれ6例から得られた血液ろ紙で測定し、本疾患の早期発見法として有用なことを確認した。

12) 2007年4月にライソゾーム病のひとつであるポンペ病の酵素製剤アルグルコシダーゼα(マイオザイム™)が国内承認された。37才女性患者に投与したところ、臨床面で呼吸器離脱時間の延長、等の改善を認めた。早期診断、治療開始が予後を改善する可能性が示された。

## 6. スクリーニングで発見された患者の長期QOL向上に関する検討

新生児マススクリーニングで発見された患者が、障害なく発育し、社会参加できる環境を作るために、スクリーニング対象疾患の長期的QOLに関する問題を調査し、以下の結果を得た。

1) フェニルケトン尿症では、早期からフェニルアラニン制限食治療が行われれば、ほぼ100%障害が予防される。25例の患者の日常生活について調査したところ、患者全例が食事療法を受容し、身体発育のみでなく心理的、精神的にも健康

に発育・発達していることが確認された。患者・保護者と医療従事者の密接な連携が必須である。

2) 新生児マススクリーニング(MS)疾患患児の保険加入について、保険会社41社に対して、スクリーニングで発見された患者の基本契約または特約保障の締結の可否、疾患ごとの条件、およびタンデムマス法による新規対象疾患患児の保険加入について質問した。送付した保険会社41社のうち15社から回答が得られ、前者については基本契約、特約保障とも会社ごとの対応が異なり、後者についてはほとんどの会社が未定や検討課題とした。今後各社への認識喚起を続行するとともに、長期予後の基礎データの提示も必要である。

## D. 考察

タンデムマス導入にあたっては、たんに患者を発見すればよいものではなく、スクリーニングのサポート体制が必要となる。対象疾患の自然歴を明らかにして、スクリーニング導入の効果を明らかにすることが不可欠である。今回有機酸・脂肪酸代謝異常について、スクリーニングで発見された患者と、乳幼児期以降に発病してから診断された患者の予後を調査したところ、スクリーニングによって発症前に発見された患者の予後が有意にすぐれているというエビデンスが得られた。

一方、有機酸・脂肪酸代謝異常の中には、ふだんは正常で、感染などのストレスを契機に急性発症する患者が少なくない。小児期にそのようなストレスにさらされなければ生涯無症状で暮らす患者もありうると考えられている。また有機酸・脂肪酸代謝異常の軽症型は新生児期に異常が見られても自然に正常化する症例も少なからず存在することもわかった。タンデムマスのパイロットスタディーを通じてこれらの自然歴を明らかにしてゆく必要がある。

タンデムマスで陽性となっても無症状のことが多く、確定診断、あるいは病型診断も必要となる。有機酸血症の確定診断にはGC/MSによる尿

中有機酸分析がほぼ確立している。一方酵素診断法として、末梢リンパ球を用いて HPLC 分析を応用する方法がほぼ確立しつつあるが、この方法では測定できない疾患も明らかになった。また生化学診断の困難なことが多いグルタル酸血症 2 型の培養皮膚線維芽細胞を対象に培養液に脂肪酸を負荷してタンデムマス分析する方法によって、酵素レベルの確定診断、および重症度評価のできることが明らかになった。

さらに遺伝子解析による確定診断、遺伝カウンセリングの必要なケースも増えるものと思われる。患者が発見されるたびに遺伝子解析の系を立ち上げるのは効率のよくないことであり、不可能に近い。研究としての価値がなくなった場合、従来のように無料で解析することも出来なくなることが予想される。このために疾患によって遺伝子解析できる施設でネットワークを作り、必要経費を負担するしくみが必要である。

タンデムマスで発見される疾患は稀少疾患であり、一般小児科医でも即座に適確な判断をして診療を行なうことは困難なことが多い。しかし新生児スクリーニングでは年間 100 名前後が発見されると推定され、偽陽性、偽陰性などのケースもあるが、全国いづれでそのようなケースが発生するかわからない。このために、診療ガイドラインを充実させて、どこでも一定以上のレベルの診療を受けることが出来る体制作りが必要である。来年度に向けて作業を進めたい。

タンデムマスによるアミノ酸およびアシルカルニチン分析は、世界的にポピュラーになりつつあるが、最近治療法の開発が進んでいるムコ多糖症などの新生児マススクリーニングにも関心が向けられている。本研究班から世界に発信するために、血液ろ紙とタンデムマスをキーワードにして、ムコ多糖症のスクリーニングについて研究を進めた。わが国では X 連鎖性劣性遺伝形式をとるムコ多糖症 II 型が半数以上を占める。この場合保因者がはつきりして混乱を招くケースも想定して遺伝カウンセリングが不可欠となる。また酵素補充療法の効果も中枢神経系に無効であるなど、

現時点では効果は限定的である。スクリーニングを実施する場合、インフォームドコンセントなどについても慎重な配慮が必要である。また酵素補充療法の適応基準も設けた上でスクリーニングを議論する必要があると思われる。

フェニルケトン尿症の長期にわたる QOL を調査した結果、特殊ミルクを含む食事療法を調査した全例の患者が受容し、健康な生活を送っていることがわかった。しかしこの結果は、熱心な主治医によるところも大きく、地域によって温度差があるかもしれない。またスクリーニングで発見された小児の保険加入問題がクローズアップされているが、今回の保険会社に対するアンケート調査によると、基本契約、特約保障とも会社ごとに対応が大きく異なることがわかった。タンデムマス対象疾患にいたっては検討段階である。新しい対象疾患の自然予後、治療介入による効果、長期にわたる QOL 調査によって公正な提言をしてゆくことが本研究班にも求められる。

## E. 結論

症例数はまだ少ないもののタンデムマス・スクリーニング対象疾患の自然歴がかなり明らかになった。さらにスクリーニングの効果も明らかになってきた。タンデムマス・スクリーニングに向けた診断、診療支援体制も進められた。ムコ多糖症スクリーニングにはいくつかのハードルがあるが、血液ろ紙とタンデムマスによるスクリーニング法も技術的にはほぼ確立した。今後スクリーニングを効率化するために、検査施設の集約化、スクリーニングに関連する各機関の連携体制の確立が必要になる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 (別掲、個別に掲載)

H. 知的財産権の出願・登録 なし