

200822012A

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 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山口 清次

平成 21 (2009) 年 3 月

(2 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  
(研究代表者：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) ----- 11
- 1) 効率的な患者の追跡体制の確立  
松原洋一、相澤志優、青木継稔、大浦敏博、奥山虎之、栗山進一、小林圭子、坂本 修、  
清水教一、下澤伸行、新宅治夫、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 ----- 17
- 2) 2008年に発見されたタンデムマススクリーニング対象疾患の予後調査  
長谷川有紀、小林弘典、齋藤敦郎、虫本雄一、山口清次 ----- 20
- 3) タンデムマススクリーニング導入時の課題  
—自治体との関係、費用とその他の負担、効果的な実施に向けて—  
福士 勝、山口清次 ----- 23
- 4) タンデムマススクリーニングパイロット研究の今後のあり方・進め方  
～陽性者発見時の対応と問題点  
大浦敏博、坂本 修 ----- 26
- 5) グルタル酸尿症Ⅱ型3例の救急発症時治療法の検討  
高柳正樹、村山 圭、長坂博範、木谷 豊 ----- 28
- 6) タンデムマス新生児スクリーニングの確定検査：粗酵素診断＋分子遺伝学的診断  
佐倉伸夫、但馬 剛、白尾謙一郎、津村弥来、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 ----- 30
- 7) 末梢リンパ球を用いた *iv vitro* probe assay による脂肪酸β酸化能評価：  
中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症3例の検討  
虫本雄一、小林弘典、長谷川有紀、Jamiyan Purevsuren、李 紅、山口清次 ----- 33
- 8) ミトコンドリア3頭酵素欠損症ミスセンス変異解析のための変異 cDNA 発現系の確立  
深尾敏幸、Jamiyan Purevsuren、長谷川有紀、小林弘典、山口清次 ----- 36
- 9) タンデムマス対象疾患の遺伝子診断 -CPT1 欠損症、CPT2 欠損症の変異解析例-  
坂本 修、大浦敏博 ----- 38
- 10) 新生児マス・スクリーニング対象疾患患児の保険加入 —保険会社の見解について—  
小松祥子、新宅治夫、平田陽一、松原洋一、原田正平 ----- 41
- 11) 新生児スクリーニングで発見されたフェニルケトン尿症25例の長期予後 (第2報)  
—食事調査からの成績—  
大和田操 ----- 43
- 12) ムコ多糖症のマス・スクリーニング  
田中あけみ、坂口知子、藤本昭栄 ----- 48
- 13) ムコ多糖症患者・家族の意識調査  
鈴木康之、倉坪和泉 ----- 49

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、木田和宏、窪田 満	51
15) ライソゾーム病のスクリーニング法について -MPSⅡのスクリーニングを中心として- 北川照男、鈴木 健、石毛信之、穴澤 昭、田中あけみ、大和田操	53
16) ムコ多糖症Ⅰ型酵素補充療法の長期効果の検 奥山虎之、田中藤樹、小須賀基通、小田絵里、岡田美智代、守本倫子	57
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)	61
1) 平成20年度のタンデムマス・スクリーニング実績と新たな二次検査法による精度向上の検討 重松陽介、畑 郁江	66
2) 島根大学で行っているタンデムマス・スクリーニング研究状況 小林弘典、長谷川有紀、虫本雄一、山口清次、大浦敏博、重松陽介	69
3) 札幌市の実績を踏まえたタンデム対象疾患と判定プロトコルの提案 野町祥介、穂積哲彦、花井潤師、福士 勝、矢野公一	71
4) 九州地区を中心としたタンデムマスによるパイロットスタディ状況 (第4報) 田崎隆二、武田聖子、藤田春雄、中村公俊、三洲 浩、遠藤文夫、梅橋豊蔵	74
5) 東京都のアミノ酸・有機酸・脂肪酸代謝異常症スクリーニングの3年間の成績と問題点 北川照男、鈴木 健、石毛信之、穴澤 昭、和田美夏、大和田操	76
6) タンデムマスをを用いた新生児スクリーニング検査データの解析・評価システムの設計 稲岡一考、竹島清美、笠原敏喜、中山雅弘、和田芳直、重松陽介	81
7) 先天性副腎過形成症スクリーニングの2次検査へのタンデムマスの応用 藤倉かおり、野町祥介、花井潤師、福士 勝、矢野公一	85
8) 質量分析法による代謝異常症スクリーニング化学診断成績 田代恭子、猪口隆洋、青木久美子、松下優美、稲場美佐、井上かおり、原 千尋、 松石豊次郎、渡辺順子、芳野 信	87
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)	89
1) 新生児マススクリーニングの使用済み濾紙血液検体の長期保存と研究利用の自治体と 検査施設の現状 福士 勝、梅橋豊蔵、原田正平	92
2) 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進展 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、安部真理子、中村多加良、平原史樹、 加藤忠明、松井 陽、原田正平	95
3) タンデムマススクリーニングにおける精度管理の現状 (2008年度) 渡辺倫子、鈴木恵美子、福士 勝、野町祥介、鈴木 健、石毛信之、山上祐次、 木下洋子、小田切正昭、安片恭子、稲田佳美、石山 洋、稲岡一考、重松陽介、 小林弘典、田崎隆二、加藤忠明、松井 陽、原田正平	98
4) 静岡県におけるタンデムマスによる先天代謝異常検査の進捗状況 石山 洋、原田正平	101

5) タンデムマススクリーニング導入時の課題—精度管理の問題点：CDCのQAプログラムの評価— 花井潤師、野町祥介、福士 勝、矢野公一	103
6) 採血部位と採血方法によるアミノ酸及びガラクトースのデータ検討 河地 豊、福士 勝、藤倉かおり、望月孝一、原田正平	106
7) 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 — バイオバンク化に向けての提言 — 藤井智恵子、芳野 信、佐藤ゆき、原田正平、掛江直子、顧 艶紅、加藤忠明、 新宅治夫、大和田操、梅橋豊蔵	109
8) 先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングの新規ガイドライン作成の検討 原田正平、南谷幹史、杉原茂孝、猪股弘明	112
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) ムコ多糖症のQOL評価 大日康史、菅原民枝	115
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に登録された、新しい新生児マススクリーニングで発見 されうる疾患 加藤忠明、安藤亜希、顧 艶紅、佐藤ゆき、竹原健二、原田正平、重松陽介、 山口清次	119
2) 有機酸・脂肪酸代謝異常児の家族の生活実態調査 安藤亜希、加藤忠明、原田正平、顧 艶紅、佐藤ゆき、竹原健二、柏木明子、 山口清次	127
6. 新生児聴覚スクリーニングに関する研究（分担：高田 哲）	135
1) 岡山県新生児聴覚検査事業の現状 —実施主体移行の影響の検討— 御牧信義	138
2) 本邦の産科医療機関における新生児聴覚検査の実施状況に関する検討 三科 潤	141
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	145
IV. 研究成果の刊行物・別刷	149

# 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

研究代表者 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

研究代表者 山口清次（島根大学医学部教授）

### 研究要旨

新生児マススクリーニングは本来「検査事業」ではなく、「障害予防事業」である。本研究で、タンデムマス・スクリーニングの効果をパイロットスタディーによって調べた。2008年にはわが国の全出生の約 1/5 にあたる 21 万人の新生児を検査し、27 人に疾患を発見した（頻度 1/7,800）。1997 年に福井大学でパイロットスタディーが始まって以来のべ 81 万人が検査を受け 92 人の患者が発見されたことになり、日本では 8,800 人に一人の頻度で発見されると推定された。またこれまでのガスリー法（または HPLC）で検査されるアミノ酸 3 種類はタンデムマス検査で置き換えることが可能であることがわかった。一方、スクリーニング事業の中では、発見された小児の受け皿作りも合わせて進めてゆく必要がある。今年度は検体採取しやすい末梢リンパ球を用いる酵素診断法を拡大した。さらに研究施設のボランティアに頼っていた遺伝子診断の永続的な体制作り着手した。患者追跡体制は、小児慢性特定疾患事業、特殊ミルク事務局の調査、研究者のアンケート調査などがあるが、成育医療センターにサーバーを置いて患者登録する「稀少疾患の長期フォローアップシステム」も進められている。いずれ一元化されることが望ましい。日本からの新規の研究としてムコ多糖症のマススクリーニング技術がパイロットスタディー実施段階まで下ろされた。しかし、その適用については倫理的な面、治療効果、スクリーニング精度などの面から注意深く検討されるべきである。聴覚スクリーニングは、現時点で 70% 以上の産科施設で採用されていることがわかった。そして両側難聴の頻度は約 1,000 人に一人であることもわかった。片側性難聴も入れると 445 人に一人の頻度と推定される。聴覚スクリーニングも発見されたあとの受け皿作り、すなわち精密検査体制、療育体制の充実が不可欠である。

### 研究分担者

山口清次（島根大学小児科）  
重松陽介（福井大学看護学科）  
原田正平（国立成育医療センター）  
大日康史（国立感染症研究所）  
加藤忠明（国立成育医療センター）  
高田 哲（神戸大学医学部保健学科）

### A. 研究背景

わが国でマススクリーニングが始まって 32 年が経過する。「小児の病気は治療よりも予防」といわれるように、新生児マススクリーニングは、乳幼児検診、予防接種事業とならんで「障害予防事業」の重要な柱として位置づけられる。最近、タンデムマス、聴覚スクリーニングなど新しい技術が開発されてスクリーニング疾患の拡大が検討されている。またスクリーニング開始当時に比べ、少子化が進み、財政状況も厳しくなり、スクリーニング事業の効率化が求められている。そこ

で新生児マススクリーニング体制を立て直すために、現行マススクリーニングの検証、タンデムマス導入の効果と整備すべき体制、および聴覚スクリーニングの現状と方向について検討した。

### B. 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、別表（末尾）に示すような研究組織によって、以下のような分担で研究を進めた。

#### 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）

1. 患者の自然予後調査、効率的な患者の追跡体制の検討
2. タンデムマス・スクリーニングの効果的な実施と自治体に向けた啓発
3. 新しいスクリーニングの普及に向けた診療支援体制
4. 酵素診断・遺伝子診断支援体制とネットワーク作り

## 5. ムコ多糖症スクリーニングの検討

6. スクリーニングで見つかった患者家族のQOL向上に関する研究

### 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)

1. タンデムマス・スクリーニングのパイロットスタディー: 全国6カ所(福井大学、島根大学、札幌市衛生研究所、熊本・化学及血清療法研究所、東京都予防医学協会、および大阪府立母子総合医療センター研究所)で行った。

2. タンデムマス・スクリーニングにおける診断指標の検討

### 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. 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

2. 検査済み血液ろ紙の利用(バイオバンク化)に関する検討

3. 先天性甲状腺機能低下症の新規ガイドラインの検討

### 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)

今年度は、特にムコ多糖症マススクリーニングの費用対効果について検討した。調査会社とモニター契約を結んだ全国の2,750世帯を対象に、ムコ多糖症の自然歴、治療の実際の情報を提供してアンケート調査を実施した。

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

H10~19年度の小慢事業に関して、都道府県・指定都市・中核市から報告のあった先天性代謝異常児のべ57,734人分を対象として、登録数、及びMSや精密検査の実施状況を集計解析した。

### 6) 新生児聴覚スクリーニングに関する研究 (分担: 高田哲)

1. 全国の分娩施設を対象に新生児聴覚スクリーニング実施状況の調査

2. 平成13年から平成20年3月までの岡山県での聴覚スクリーニング事業結果の検討

3. スクリーニング事業の広がりにもなって出てきた課題の検討

4. 乳幼児の言語評価のための音声解析ソフトの開発

5. 看護師、保健師、医師、教員らを対象としたガイドブック作成

## C. 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)

1. 患者の自然予後調査、効率的な患者の追跡体制の検討: 国立成育医療センターにサーバーにおいてデータを集中管理して稀少疾患患者の登録・追跡する体制が構築されつつある。有機酸・脂肪酸代謝異常患者もこの登録システムに入れて現時点で84名から同意が得られ登録されている。また有機酸・脂肪酸代謝異常患者で、発症後に診断された患者と、タンデムマスで発症前に発見された患者の転帰を比較したところ、発症前に診断された患者の予後が明らかに良い事が示された。

2. タンデムマス・スクリーニングの効果的な実施と自治体に向けた啓発: 自治体を対象にしたアンケートによると、発見された患者の追跡調査をしていると答えた自治体は37%にすぎなかった。またタンデムマスを導入したときのコストについて、年間3万検体以上を検査すれば、現在の1件あたりの検査コストより130~140円程度高くなるのみであると試算された。またタンデムマスだけ別の検査施設で行う場合の1件あたりのコストは1,350円程度かかると試算された。検査施設を集約化すれば検査費用は高くないことを伝える必要がある。

3. 新しいスクリーニングの普及に向けた診療支援体制: タンデムマスで発見される疾患は稀少疾患であり、診療をサポートする体制が不可欠である。すなわち以下のような整備すべき課題がある。(a)特殊検査の保険収載、(b)酵素・遺伝子診断等の永続的体制、(c)コンサルタント体制、(d)軽症型の病型に対する適正診療、(e)特殊治療薬剤、在宅治療にかかる医療保険制度からのサポート、(f)家族に対する精神的支援。

4. 酵素診断・遺伝子診断支援体制とネットワーク作り: 末梢リンパ球を用いて、HPLCによる酵素活性、タンデムマスを用いる in vitro probe assayによる酵素評価法が確立された。さらに酵素の種類、患者数を増やして検討を続けている。遺伝子解析酵素活性測定について、現時点では研究施設のボランティアに頼っているところを継続的な体制作りが試みられている(NPO法人オープンネット・ジャパンなど)。

5. スクリーニングで見つかった患者家族のQOL向上に関する研究: 現行のマススクリーニングで発見された患者の長期観察の経験から、生活

上の問題の改善に向けて検討した。平成18年～19年度にかけて生命保険会社を対象に、学資、養老、生命保険および特約保障の付加についてアンケート調査した。現時点では多くが「商品なし」、「総合判断」（ケースによって考慮する）であった。スクリーニング対象疾患に関する正しい情報を伝える必要がある。また、3～27才の発育発達に異常のないPKU患者の食事状況を調査した。タンパクのうち60～70%を特殊ミルクのようなタンパク質代替食品が占めるような食事内容であった。乳児期からの習慣づけの意味からも新生児マススクリーニングの意義は大きい。

6. ムコ多糖症スクリーニングの検討：ムコ多糖症に対する酵素補充療法の効果は現在のところ十分とはいえないので過度の期待は持たせるべきでない。また医療費も極端に高いので、検査前の十分なインフォームドコンセントと心理的サポート体制の充実が必要である。スクリーニング検査技術として、血液ろ紙とLC-MS/MSを用いたスクリーニング法を開発し、現在パイロット試験を計画し試験研究検査センターに技術移管した。今後の課題として前処理法のキット化、分析時間の短縮が課題である。

## 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）

1. タンデムマス・スクリーニングのパイロットスタディー：1997年より福井大学で開始され、2004年より本研究班で福井大学を含む全国6カ所において行ってきた。2008年は、205,312人の新生児を検査した。これは日本の全出生数の約1/5にあたる。また表1に示すように、1997年以降の検査総数は811,692人で、うち92人の患者が発見された。疾患別頻度の高い順に、プロピオン酸血症が1/4万と最も多く、次いでフェニルケトン尿症が1/5.8万、シトリン欠損症1/9万、メチルマロン酸血症1/11.6万、MCAD欠損症1/13.5万であった。地域別頻度は徳島県1/3,800、宮城県1/4,900、ついで福井県、札幌市、東京都で約1/7,000、広島県と九州地区で約1/11,000で、大阪府・市が約1/36,000ともっとも頻度は低かった。

2. タンデムマス・スクリーニングにおける診断指標の検討：タンデムマスでC3の上昇がみられたとき、メチルマロン酸血症とプロピオン酸血症を尿中有機酸分析で鑑別しなければならない。今回血液ろ紙3つのパンチで血中メチルマロン酸をTBDMS化して、GC/MSで測定できることを確認した。

表1. タンデムマスパイロット研究結果

	発見患者数	頻度(1対)
<b>脂肪酸代謝異常</b>		
CPT1欠損症	3	1/27万
CPT2欠損症	2	1/40万
VLCAD欠損症	4	1/20万
MCAD欠損症	6	1/13万
SCHAD欠損症	1	1/80万
グルタル酸尿症2型	5	1/16万
全身性カルニチン欠損	4	1/20万
<b>有機酸代謝異常症</b>		
メチルマロン酸血症	7	1/11万
プロピオン酸血症	20	1/4万
イソ吉草酸血症	2	1/40万
マルチプルC欠損症*	2	1/40万
MCC欠損症	6	1/13万
グルタル酸尿症1型	4	1/20万
<b>アミノ酸代謝異常症</b>		
フェニルケトン尿症	14	1/6万
シトリン血症1型	2	1/40万
シトリン欠損症	9	1/9万
アルギニコハク酸尿症	1	1/80万
<b>&lt;患者数全体&gt;</b>	92	1/8,800
スクリーニング新生児数	811,692	

1997～2008年（1997年より福井大学のデータ。2004年より研究班としての試験研究）。

\* マルチプルカルボキシラーゼ欠損症

## 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. 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：検査施設10機関、協力病院23施設の協力を得て行った。のべ48検体送付して、1検体のみ異常を発見できなかった。この原因としてダブルチェックされなかった点があげられる。この方法は精度の高い効果的な精度管理法と考えられており、さらに拡大して検討したい。

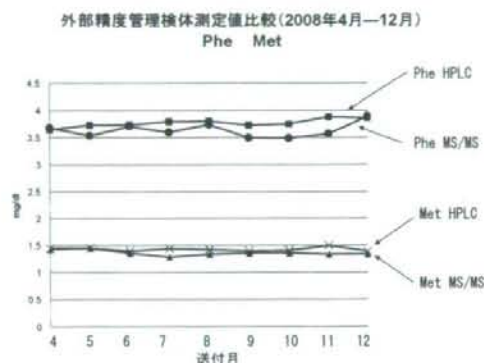
2. 検査済み血液ろ紙の利用（バイオバンク化）に関する検討：一般市民に新生児マススクリーニングのことを知っているかアンケート調査したところ、72%が「知らない」と答えた。血液ろ紙の長期保存に肯定的な回答は一般市民の方が低かった。バイオバンクを推進するためには、マススクリーニング、血液ろ紙保存の意義と問題点について社会的啓発が前提となる。

### 3. アミノ酸測定値のタンデムマスとHPLCの



比較：2008年4月から12月まで月1回の割で、測定値を比較した。図1に示すように、フェニルアラニンとメチオニンに関しては季節にかかわらずよく一致した。一方、ロイシン（Leu）とイソロイシン（Ileu）に関しては変動が大きかった。この理由としてタンデムマスではLeuとIleuの和で表わすことが影響していると思われる。さらに検討してゆきたい。

図1. フェニルアラニンとメチオニンのタンデムマスとHPLCの測定値の比較



4. 先天性甲状腺機能低下症の新規ガイドラインの検討：現在1998年に厚労省研究班で策定したガイドラインが標準とされている。最近10年間に新知見が加わっているため新ガイドライン作成に向けて作業を開始した。

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）

一般市民を対象にしたアンケートによってムコ多糖症のQOLを求めたところ、0.145とする結果であった。日本全体の患者総数、社会的許容度を考慮する必要もあるが、IQALYあたりに社会が負担できる上限額は日本では600~700万円とされていることを考えると、ムコ多糖症の治療に費やすことのできる医療費は、年間平均513~599万円がその上限となる。

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）

タンデムマスによる新生児マススクリーニング対象22疾患のうち、法制化後の小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）で対象となっている19疾患の登録状況を解析した。就学前児童でタンデムマス・スクリーニングで発見された患者は、プロピオン酸血の11人、シトルリン血症（主

として2型のシトルリン欠損症）27人、グルタル酸尿症I型3人、中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症1人、極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症2人、及びグルタル酸尿症II型1人であった。これらはマススクリーニング以外で診断された患児に比べて、症状が少ない傾向が認められた。

6) 新生児聴覚スクリーニングに関する研究（分担：高田哲）

1. 全国の分娩施設を対象に新生児聴覚スクリーニング実施状況の調査：全国の70%以上の分娩施設で新生児聴覚スクリーニングが実施されていた。両側難聴例の頻度は約1,000人に1人だった。早期療育施設では乳児期からの療育例が増加し、1歳未満で療育を開始した子どもの60%以上を新生児聴覚スクリーニング例が占めるようになってきた。

2. 平成13年から平成20年3月までの岡山県での聴覚スクリーニング事業結果の検討：先進的に新生児聴覚スクリーニングに取り組んできた岡山県の結果を表2に示す。県全体の支援システムが整備されているため、早期発見・療育例の就学時点での言語獲得は良好で、事業実施主体が市町村に移行した後も大きな混乱はなかった。

表2. 岡山県における聴覚スクリーニングの結果

検査	段階	頻度
新生児総数		87,574人
初回検査	要再検	1/46 1,904 (2.23%)
	要再検	1/186 470人 (0.70%)
精密検査	聴覚障害 総数	1/445 197人 (0.22%)
	片側	1/775 116人 (0.13%)
	両側	1/1,081 81人 (0.09%)

3. スクリーニング事業の広がりにもなってきた課題の検討：全国的にみれば、スクリーニングに関するデータ収集、管理、分析の実施主体が統一されておらず、早期療育システムの整備も都道府県による格差が大きい。今後の課題として以下の点があげられる。(a) 乳児期からの一貫した教育を実施するための施設・教育体制の整備と言語評価システムの確立、(b) 都道府県レ

ベルにおける聴覚スクリーニング情報の一元化と管理体制の確立。(c) 診断、療育、教育及び家族支援に携わる看護師、保健師、医師、教員らのシステム全体に関する理解の促進。さらに今後は、乳幼児の言語評価のための音声解析ソフトの開発、および看護師、保健師、医師、教員らを対象としたガイドブック作成に取り組む予定である。

#### D. 考察

わが国の新生児スクリーニングは曲がり角にあると思われる。タンデムマス導入と聴覚スクリーニング推進を中心に研究してきた。タンデムマス導入は、ただ単に対象疾患を拡大するのみならず、これまでの体制を立て直して効率化する機会でもある。少子化が進み、タンデムマス1台で年間5万検体が分析できるなら、検査施設を集約化して自治体を越えた広域で行うことも考える必要がある。

マススクリーニングの目的は「障害予防」であるので、新しいスクリーニング導入の際、その受け皿の整備が不可欠となる。マススクリーニング導入前と後を比較した時、発見された小児が幸福にならなければならない。そのためには、対象疾患を絞り、対象疾患の自然歴を明らかにしておく必要がある。

今年度の研究で発症前にタンデムマス・スクリーニングで発見された患者の方が発症してから診断された場合よりも予後は明らかによいという結果が示された。また聴覚スクリーニングでも、乳児期から聴覚訓練、補聴器着用をするケースが年々増えていた。このことから難聴の療育効果が改善することが期待される。

受け皿作りの面でも、診療支援体制、確定診断ネットワークの構築の面で今年度順調に研究は進んだと思われる。タンデムマスで発見される疾患は稀少疾患であり、診療支援で整備すべき課題として、特殊検査の保険収載、特殊治療薬剤、在宅治療にかかる医療保険制度からのサポート、酵素・遺伝子診断等の安定した継続的体制、コンサルタント体制、軽症型の病型に対する適正診療、および家族への正しい理解のための啓発マニュアル作成なども進める必要がある。またタンデムマスで発見される疾患の中には無症状で過半数の可能性のある疾患も少なくない。家族に対する精神的支援とともに、生命保険加入エビデンスに基づいたサポートも必要になる。

確定診断体制の面では、末梢リンパ球を用いた酵素活性法の拡大、および酵素遺伝子検査の体制

作りが試みられはじめた。現在これらの検査の大部分が研究施設のボランティアに頼っているが、永続的に続く組織作りが必要である。また血液ろ紙とタンデムマスを用いるマススクリーニング技術開発として MPS のスクリーニング法を開発し、パイロット段階まで来た。実際の適応については倫理面、スクリーニング後の効果、治療効果などを合わせて検討する必要がある。

また、マススクリーニングには、検査で発見された小児が適正に治療され、障害予防の恩恵を受けているかどうかを評価するために、患者のフォローアップ体制が不可欠である。現時点では、研究者の行うアンケート調査、小児慢性特定疾患事業の調査、および特殊ミルク供給事例の追跡などがある。いずれも完全ではない。なぜなら年齢によって小慢の申請をしていない症例もあり、また特殊ミルクを必要としない症例もある。アンケートも回収率は高くない。患者が発生したらプライバシーを守りながら、成育医療センターのサーバーに登録して患者追跡をする「稀少疾患の長期フォローアップ体制の構築」が新しい試みとして進められている。患者追跡体制については、可能な限り窓口を一元化して、調査項目を簡素にした形で悉皆性を保ち信頼性の高い情報を示すことが、マススクリーニングの行政効果の評価、小児の福祉、あるいは稀少疾患の治療法向上にもつながる。

#### E. 結論

タンデムマス、聴覚スクリーニングなど新技術の導入は新生児マススクリーニング体制を立て直す好機でもある。今年度タンデムマス・スクリーニングの受け皿作り（診療支援、診断支援）、患者家族の QOL の向上、患者追跡体制の構築が順調に進んだと思われる。また 2008 年にはパイロット検査を受けた新生児は約 21 万人にのぼりわが国の全出生の 1/5 を占めるに至った。そして疾患発見頻度は約 8,800 人に一人と推定された。また有機酸・脂肪酸代謝異常に関しては、発症してから診断された患者に比べ、タンデムマス・スクリーニングで発症前に発見された小児の予後が有意に良いこともわかった。聴覚スクリーニングに関して、両側難聴児の頻度は 1,000 人に一人ということが明らかになった。発見されたあとの療育体制がその効果に大きく影響するので、聴覚スクリーニングの普及と同時に精密検査、療育体制の充実が不可欠である。

#### 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  
別掲（個別に掲載）

別表. 研究分担組織の概略

研究分担者	課題
1) 山口清次*（島根大学小児科）	新しい新生児マススクリーニング体制の検討、および総括
2) 重松陽介（福井大学看護学科）	タンデムマスによるスクリーニングの効果の検討
3) 原田正平（国立成育医療セ）	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
4) 大日康史（国立感染症研究所）	新生児マススクリーニングの費用対効果に関する研究
5) 加藤忠明（国立成育医療セ）	新生児マススクリーニングの臨床的效果に関する研究
6) 高田 哲（神戸大学保健学科）	新生児聴覚スクリーニングに関する研究
主な研究協力者	課題
松原洋一（東北大学遺伝学） 長谷川有紀（島根大学小児科）	・患者の自然予後調査、効率的な患者の追跡体制
福士 勝（札幌市衛生研究所）	・スクリーニングの効果的な実施と自治体に向けた啓発
大浦敏博（仙台市立病院小児科） 高柳正樹（千葉こども病院）	・新しいスクリーニングの普及に向けた診療支援体制
佐倉伸夫（心身障害児施設鈴が峰） 但馬 剛（広島大学小児科） 虫本雄一（島根大学小児科） 坂本 修（東北大学小児病態学） 深尾敏幸（岐阜大学小児科）	・酵素診断・遺伝子診断支援体制とネットワークづくり
田中あけみ（大阪市立大学小児科） 鈴木康之（岐阜大学医学教育） 小熊敏弘（第一三共研究所） 奥山虎之（国立成育医療センター）	・ムコ多糖症スクリーニングの検討
新宅治夫（大阪市立大学小児科） 大和田操（女子栄養大学）	・スクリーニングで見つかった患者家族のQOL向上
野町祥介（札幌市衛生研究所） 北川照男（東京都予防医学協会） 稲岡一考（大阪府立母子保健医療セ） 岡野善行（大阪市立大学発達小児医学） 小林弘典（島根大学小児科） 猪口隆洋（久留米大学GC/MS応用施設） 田崎隆二（化学及血清療法研究所）	・タンデムマス・スクリーニングのパイロットスタディーと分析方法、診断指標の検討
鈴木恵美子（成育マス精度管理セ） 渡辺倫子（成育マス精度管理セ）	・精度管理体制の整備
芳野 信（久留米大学小児科）	・血液ろ紙バイオバンクの検討
南谷幹史（帝京大学市原病院） 杉原 孝（東京女子医大分院）	・先天性甲状腺機能低下症の新規ガイドラインの検討
御牧信義（倉敷成人病センター小児科） 三科 潤（前東京女子医科大学） 福島邦博（岡山大学医学部耳鼻咽喉科）	・新生児聴覚スクリーニング体制の検討

\* 研究代表者

## 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

研究分担者 山口清次（島根大学医学部教授）

分担研究課題

新しい新生児マスキリーニング体制の検討

研究分担者 山口清次（島根大学医学部教授）

研究要旨

新生児マスキリーニングは「障害予防事業」であるので、目的を達成するためには患者が見つかった時の受け皿と、患者家族の支援体制の整備が不可欠である。患者追跡体制を充実するため、成育医療センターにサーバーをおいた稀少疾患の長期フォローアップ患者登録システムに入れて有用性を検討中である。またスクリーニングで発見された患者の予後は発症してから診断された患者に比べて有意に予後が良いという結果が示された。また、年間 3 万検体以上検査するように集約化すれば、検査料の増加分は、現在の検査施設にタンデムマスを導入した時 140 円程度、タンデムマス検査だけ別の施設に依頼したときでも 1,350 円程度であると推定され、決して高い検査ではないと試算された。また病気のあることを知らずに発病した場合の医療費、障害児になったときの福祉費用を考えれば明らかに費用対効果の良いことは示されている。これらの情報は自治体を中心に啓発する必要がある。タンデムマス・スクリーニングのパイロット研究の経験を通じて今後検討すべきいくつかの課題も挙げられた。必要となる特殊検査、特殊な治療薬剤、在宅管理料など医療保険制度の整備、軽症型の患者に対する過剰診療、あるいは家族の精神的サポートなども現実の問題として検討する必要がある。診断支援体制として、GC/MS 生化学診断、酵素、遺伝子診断ネットワークが必要になる。末梢血リンパ球で酵素評価する試みが成功しつつある。また現在まで分子レベルでの診断は、研究施設のボランティアに頼るところがあるが、永続的なサービスをする体制作りの試みが始まった。さらに近年酵素補充療法などの治療法が開発されたムコ多糖症のスクリーニングの技術は開発されパイロット研究の準備ができたところであるが、その実施にあたっては、今年度は実際のパイロット研究の準備を整えた（苫小牧臨床検査センター）。酵素補充療法の病型による臨床効果、早期に発見して早期治療による予後改善効果などを明らかにして、費用対効果、倫理的な面からも検討する必要がある。

研究協力者

松原洋一（東北大学遺伝学）  
長谷川有紀（島根大学小児科）  
福士 勝（札幌市衛生研究所）  
大浦敏博（仙台市立病院小児科）  
高柳正樹（千葉こども病院）  
佐倉伸夫（心身障害児施設鈴が峰）  
但馬 剛（広島大学小児科）  
虫本雄一（島根大学小児科）  
深尾敏幸（岐阜大学小児科）  
坂本 修（東北大学小児病態学）  
田中あけみ（大阪市立大学小児科）  
鈴木康之（岐阜大学医学教育）  
小熊敏弘（第一三共・薬物動態研究所）  
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）

新宅治夫（大阪市立大学小児科）

大和田操（女子栄養大学）

A. 研究背景

わが国の新生児マスキリーニングが始まってから 32 年が経過するが、少子化問題、財政問題、新技術開発など取り巻く環境が大きく変わっている。新技術としてのタンデムマス導入はスクリーニング体制を効率化するために良い機会でもある。タンデムマス導入にあたって、体制の整備、新しい対象疾患の診療支援体制、確定診断および遺伝背景の解明、およびマスキリーニングで発見される患者の QOL 向上に関する研究を行

った。最後にタンデムマスを活用した新しい検査技術の開発をめざして、主にムコ多糖症のマスクリーニング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体制のあり方に関する検討

新しい新生児マスクリーニング技術としてタンデムマスが世界的に普及しつつある。タンデムマスの導入を機に、効率的なスクリーニング体制を再構築すべき時期にある。患者追跡体制、新しい対象疾患の自然歴調査、タンデムマス導入に向けた自治体レベルでの問題について調査検討した。

### 2) 新しい対象疾患の診療支援体制の確立

タンデムマスによって新たに発見される疾患が発見されたときの対応について検討した。

### 3) 新しい対象疾患の確定診断、病因、病態の解明

タンデムマスクリーニングで陽性者が出た時の確定診断、病態評価、および遺伝背景を調査する体制を検討した。

### 4) スクリーニングで発見される患者のQOLの改善

現行のマスクリーニングで発見された患者の長期経過観察の経験から、生活上の問題の改善に向けて検討した。

### 5) ムコ多糖症の新生児マスクリーニングに関する検討

新生児マスクリーニングの期待されているムコ多糖症について、スクリーニングの臨床的意義、患者の実態調査、酵素補充療法の効果、およびタンデムマスを用いたムコ多糖の測定技術の開発を検討した。

## C. 研究結果

### 1) 新しいスクリーニング体制のあり方に関する検討

1. 長期予後追跡システム：国立成育医療センターにサーバーを置いて、稀少疾患の患者を登録して追跡する体制が構築されつつある。マスクリーニングで発見された患者の追跡についても登録システムが立ち上がり、現在のところ有機

酸・脂肪酸代謝異常患者が84名登録されている。登録した患者家族には年1回情報誌を配布して情報交換、情報提供できるようにしている。

2. タンデムマス対象疾患の予後調査：発症後に診断された患者と、タンデムマス・スクリーニングで発症前に発見された患者の転帰を比較したところ表1に示すような結果が得られた。すなわち有機酸血症もβ酸化異常症も何らかの症状がでてから診断された症例では、発症前に診断された患者に比べて有意に予後が良い事が示された。

表1. 発症前スクリーニングの短期的有効性

疾患	発症前診断 <sup>1</sup> パイロット	発症後診断 <sup>2</sup>
患者総数	76	175
有機酸血症	52	141
正常発達	44 (85%)	47 (33%)
後遺症	5 (10%)	61 (43%)
死亡	3 (6%)	34 (24%)
β酸化異常症	24	34
正常発達	24 (100%)	18 (53%)
後遺症	-	6 (18%)
死亡	-	10 (29%)

<sup>1</sup>福井大学と研究班のパイロットスタディーで発見された患者(2001-2008)。<sup>2</sup>島根大学で発症後にシグナルした症例(2001-2008)

3. 新しい新生児マスクリーニングと自治体への啓発：自治体を対象にしたアンケート調査の結果によると、発見された患者の追跡調査をしていると答えた自治体は37%にすぎなかった。

またタンデムマスを導入のコストについて、年間3万検体以上を処理した場合を想定して試算した。現行のスクリーニング検査施設にタンデムマスを導入した場合、現在の1件あたりの検査コストより130-140円高くなるのみであると試算された。またタンデムマスのみを別の施設で行う場合1件あたりのコストは1,350円程度と試算された。

表2. タンデムマス導入後のコスト計算

	年間検査数	3万	5万
同一施設	CH		
	CAH	1,996	1,795
	Gal		
	タンデムマスの加算分	719	689
	検査費用合計	2,715	2,484
別の施設	CH		
	CAH	1,996	1,795
	Gal		
	タンデムマス検査費用	1,350	1,284
	検査費用合計	3,346	3,079

CH = 先天性甲状腺機能低下症；CAH = 先天性副腎過形成；Gal = ガラクトース血症。福土ら<sup>8)</sup>の試算による。「同一施設」とは、CH、CAH、Galとタンデムマス検査を同一施設で検査する場合。「別の施設」とは、タンデムマスだけ別の検査施設で検査する場合。

## 2) 新しい対象疾患の診療支援体制の確立

タンデムマス・パイロットスタディーの経験から患者が発見されたときの対応について検討した。

1. タンデムマスクリーニング陽性者発見時の対応と問題点：宮城県のパイロット研究の経験から：宮城県でのタンデムマスクリーニング4万人あまりの経験から、陽性者に対する対応と課題が以下のようにあげられる。

すなわち、(a)タンデムマスクリーニングをささえる検査、すなわちGC/MSやカルニチン分画測定などの検査費用の保険収載が必要となる。

(b)生化学診断のみでは確定できない事もある。このような時酵素診断、遺伝子診断などのサポートが必要となる。現在のところごく一部の研究機関が無料で検査している場合が多い。研究機関のボランティアに頼った体制では持続性がなく脆弱な体制といえる。最近NPO法人オーファンネットジャパンのような試みが始まった。<http://www.onj.jp/index.html>。

(c)代謝異常を専門としていない小児科医にとって検査結果の解釈を助けるガイドブックやコンサルタント体制の整備が必要である。

(d)代表的な有機酸血症であるメチルマロン酸

血症、プロピオン酸血症では新生児期早期から急性発症するケースが多くスクリーニングの効果が一部で疑問視されている。一方、軽症型もあり、無症状で経過して自然に検査所見も正常化してゆく症例も少なくない。過剰診療の問題も検討すべきである。

(e)治療の問題：稀少疾患であるが故に整備の遅れている部分がある。カルニチンなどの薬剤は保険適応は2疾患に制限され、その他の薬剤も未承認のものが多い。また在宅指導管理料なども整備されていない点が多い。医療保険制度の面からも稀少疾患を支援する必要がある。

(f)家族に対する精神的支援：有機酸・脂肪酸代謝異常ではふだん正常で、エピソードの程度も個人差が多い。家族に説明する場合、必要以上に不安感を与える事もある。

表3. 発見された患者対応のいくつかの課題

- |                                  |
|----------------------------------|
| (a) 特殊検査の保険収載                    |
| (b) 酵素・遺伝子診断等の永続的体制              |
| (c) コンサルタント体制                    |
| (d) 軽症型の病型に対する適正診療               |
| (e) 特殊治療薬剤、在宅治療にかかる医療保険制度からのサポート |
| (f) 家族に対する精神的支援                  |

2. グルタル酸血症2型3例に対する急性発症時の対応：千葉県で経験したグルタル酸血症2型3例（4ヶ月、5ヶ月、12ヶ月）の診療から、予後改善のための条件として以下のことをあげた。(a)できる限り迅速な診断、(b)診断確定前の各種ビタミン類の投与、(c)先天代謝異常専門家の関与、などである。

新生児期発症前に診断されれば、ふだんから生活指導、薬剤投与などをすることによって予後改善が期待できる。

## 3) 新しい対象疾患の確定診断、病因、病態の解明

タンデムマス・スクリーニングに向けた確定診断体制を検討した。

1. 末梢リンパ球と高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いる酵素診断：今年度7例の患者を確定診断した。プロピオン酸血症3例、イソ吉草酸血症1例、MCAD欠損症3例である。一般に

SCAD欠損症の酵素診断は難しいため、遺伝子解析と発現実験によって確認した。今回構築した発現実験系を使えば genotype / phenotype correlationの解明にも役立つ。

2. 末梢リンパ球を用いたIn vitro probe assay: これまで培養皮膚線維芽細胞とタンデムマスを用いてin vitro probe assayの有用性を確認してきた。今回MCAD欠損症3例の末梢血リンパ球を用いて有用性を検討した。培養時間120分としたところ3例ともに酵素診断可能な事を確認した。

3. ミトコンドリア三頭酵素(MTP)欠損症の遺伝子変異の確定: 本症は、日本人では少なくとも5例が診断されている。2例はすでに報告されているが、新たに3症例の遺伝子解析を行った。この結果日本人で見つかっている症例はすべてβ三ユニット欠損症である事がわかった。またα、βサブユニットそれぞれのcDNAの発現系を構築して、残存活性評価に可能なことを確認した。

4. CPT1欠損症、CPT2欠損症の遺伝子解析系の確立: CPT1欠損症患者で、p.R446Xとp.G719D変異を同定した。本患者の臨床症状は軽症で経過している。CPT2欠損症では、p.S113Lとp.C445Rが同定された。この症例は筋肉型で生活指導のみでみている患者である。

#### 4) スクリーニングで発見される患者のQOLの改善

現行のマススクリーニングで発見された患者の長期経過観察の経験から、生活上の問題の改善に向けて検討した。

1. マスクリーニング発見症例に対する生命保険会社等の見解について: 平成18年～19年度にかけて社団法人生命保険協会加盟の保険会社(2006年開始時38社)を対象に、学資、養老、生命保険、入院やけが等に対する特約保障の付加についてアンケート調査した。学資保険では、回答のあった14社のうち、「商品なし」3社、「原則制限なし」が4社、「総合判断」7社であった。生命保険では、回答のあった12社のうち、「商品なし」2社、「総合判断」10社であった。保険会社から、条件付きであっても家族に公開してもらうことが必要である。

2. フェニルケトン尿症の食事調査と長期予後: 3～27才の発育発達に異常のない患者を対象

に食事状況を調査した。エネルギー摂取比は炭水化物60～70%、脂質25～28%、タンパク10%であった。タンパクのうち60～70%を特殊ミルクのようなタンパク質代替物が占めるような食事内容であった。心身発育に問題がないのは、乳児期からの食事習慣づけのためであると予想される。この意味からも新生児マススクリーニングの意義は大きい。

表4. PKU患者の食事状況の概要

栄養素	エネルギー割合
炭水化物	60～70%
脂肪	25～28%
タンパク	10% (国民栄養調査:15%)
その他	
・ タンパクの60～70%を特殊ミルクなど代替食品から摂取。	
・ ビタミンB1がやや低くなりやすい。	

※国民栄養調査=最近の子どもの平均値

#### 5) ムコ多糖症の新生児マススクリーニングに関する検討

ムコ多糖症の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た。

1. ムコ多糖症マス・スクリーニングのメリットとデメリット: ムコ多糖症は新生児期にすでにムコ多糖蓄積が始まっている。酵素補充療法の効果は現在のところ十分とはいえないので過度の期待は持たせるべきでない。また現時点では酵素補充療法の医療費が極端に高い。検査前の十分なインフォームドコンセントの取得と診断を受けた後の心理的サポート体制の充実が必要である。

2. ムコ多糖症患者・家族の意識調査: 新生児マス・スクリーニングの可能性が研究されている。患者家族の実態を明らかにするために、ムコ多糖症患者を持つ家族の意識調査を行った。親124名のうち、精神的疲労(62名)、仕事の問題(37) 身体的疲労(30)、人間関係の問題(22)、疾病罹患(19)をあげた。現在不安に感じていることはとして、親の高齢化(親22名、患者1名)、将来に対する不安(親23、患者9)、病気の進行(親37、患者5)、兄弟と遺伝(親12、患者0)、経済的不安(親7、患者0)、治療と介護(親18、患者2)、教育(親4、患者0)、看取り(親5、患者



0)、精神的ケア(親3、患者0)等があった。

3. 血液ろ紙とタンデムマスを用いるムコ多糖症スクリーニング検査技術の開発: LC/MSを用いた臨床スクリーニング法を開発しヒト乾燥血液濾紙中GAG分析へ応用可能であることを示した。現在パイロット試験が計画されており、測定予定施設(苫小牧臨床検査センター)への本定量系の技術移管した。LC-MS/MS装置(API-4000)を使用すれば血漿、尿および血液ろ紙中のGAGが測定可能であった。今後の課題として前処理法のキット化、分析時間の短縮が課題である。

4. ムコ多糖症Ⅰ型酵素補充療法の長期効果の検討: 2006年のムコ多糖症Ⅰ型酵素製剤ラロニダーゼ、2007年のムコ多糖症Ⅱ型酵素製剤イデュルスルファーゼに続き、2008年4月にムコ多糖症Ⅵ型酵素製剤ガルスルファーゼが承認・販売され、承認状況は欧米と同じ6疾患7種類となった。酵素補充療法によって、尿中ウロン酸排泄の減少、肝脾腫の縮小、関節可動域の増大が認められるが、中枢神経系、角膜混濁、骨変化、弁膜症には効果が少ないとされている。難聴、難治性中耳炎については早期からの複合的な治療介入により発達遅滞の進行を防ぐことは可能であるように思われる。睡眠時無呼吸に関しては症例ごとに治療の選択、組み合わせを考慮する必要がある。

5. MPSⅡ型のスクリーニング: 血液ろ紙ディスク2つを用いて蛍光基質4MUを用いた活性測定と、DELFI法を利用した方法で酵素蛋白を同時に測定すれば、より精度の高いスクリーニングが可能であることがわかった。

#### D. 考察

新生児マススクリーニングは「検査事業」ではなく「障害予防事業」である。「障害予防」の目的を達成するためには、検査法は何であれ異常が見つかった時の受け皿の充実が不可欠である。タンデムマススクリーニング体制の整備に向けて研究を進めた。

まず、スクリーニングが母子保健福祉に貢献しているかどうかを評価するためには、発見された小児を長期的に追跡する体制を作ることが不可欠である。成育医療センターにサーバーをおいた稀少疾患の長期追跡のための患者登録システムが整備されつつあるが、タンデムマス対象疾患も

この中で稼働する。「患者親の会」はあるものの、こうした登録システムによる自発的なシステム構築は新しい試みである。

またタンデムマス対象疾患は、急性脳症などで乳幼児期に発症する事が多く、発症後に初めて診断される事が多いが、タンデムマス・スクリーニングで発症前に診断された小児と予後と比較した時、明らかに発症前に診断された小児の予後が良いことが示された。しかし軽症例も発見されると、治療しなくても発症しなくて済むような場合がある可能性も否定できない。過剰診療などの可能性の問題についてさらに検討する必要がある。

タンデムマス・スクリーニングを日本で広げてゆくためには、自治体を中心にその重要性を啓発する必要がある。「タンデムマスは値段が高い」、「ランニングコストの負担が発生する」、「多くの病気が見つかることによる医療費増大」、あるいは「医療費補助の負担増大」などを懸念しているところもある。今回試算したところによると、年間3万検体以上検査するように集約化すれば、検査料の増加分は、現在の検査施設にタンデムマスを導入した時140円程度、タンデムマス検査だけ別の施設に依頼したときでも1,350円程度であると試算された。これにはタンデムマスの償却費を含んでいるので、決して検査料の負担が大きくなるものではない。また疾患の治療は、一部は特殊ミルクで治療するが経口薬や生活指導のみで正常に発達できる疾患が少なくない。急性脳症でICU等での医療費、障害児になったときの福祉費用を考えれば明らかに費用対効果の良いことは示されている。

タンデムマス・スクリーニングのあと、GC/MS生化学診断、酵素、遺伝子診断によって確定診断、重症度評価あるいは治療評価が必要になる。マススクリーニングは研究ではないので、実際の場合では、迅速な診断が求められる。末梢血リンパ球で酵素評価する試みが成功しつつある点は意義がある。遺伝子診断は、酵素診断の難しいケースや、遺伝背景を明らかにする場合に不可欠である。現在まで分子レベルでの診断は、研究施設のボランティアに頼るところがあり、その診断体制は不安定である。最近オーファンネット・ジャパンのような、永続的なサービスをする体制作りの試みが始まった。

タンデムマス・スクリーニングのパイロット研

究の経験を通じて今後検討すべきいくつかの課題も挙げられた。タンデムマス・スクリーニングで必要となる特殊検査、特殊な治療薬剤、在宅管理料など医療保険制度の整備、軽症型の患者に対する過剰診療、あるいは家族に不安を与えない指導なども現実の問題として検討する必要がある。

現行のマススクリーニングが開始して32年が経過し、長期間の追跡を通じていくつかのことが明らかになった。フェニルケトン尿症は実質的に100%の小児が正常な発達を得ているが、食事療法の効果が大きい。例えばタンパク摂取の内の60-70%を特殊ミルクなど代替食品からとっていることがわかった。新生児期に発見して乳児期からこのような食習慣をつけており、この意味でもよい治療効果を上げるためにも新生児期に発見する意味がある。生命保険加入が拒否されるかもしれないという問題もある。現時点では保険会社の多くが、「総合判断」とこたえており、事例に遭遇してから考えるという姿勢のところが多いようである。新しい対象疾患の治療効果、臨床経過を明らかにしてエビデンスをもとに正しい理解を広げてゆくことが我々の使命でもある。

最後に、本研究班でタンデムマスと血液ろ紙を使用した新生児マススクリーニング検査の新規開発をめざして、ムコ多糖症のマススクリーニングを取り上げてきた。近年酵素補充療法などの治療法が開発されたからである。昨年すでにLC/MS/MSによる検査法が開発されたが、今年度は実際のパイロット研究の準備を整えた(苫小牧臨床検査センター)。酵素補充療法の病型による臨床効果、早期に発見して早期治療による予後改善効果などを明らかにして、倫理面からも新生児マススクリーニングへの導入については慎重に検討する必要がある。

## E. 結論

新生児マススクリーニングでは、発見された患者の受け皿と社会的支援体制の整備が不可欠である。タンデムマス導入に向けた患者追跡体制(成育医療センターにサーバーをおいた稀少疾患の長期フォローアップのための患者登録体制への組み込み)を整備しつつある。対象疾患のスクリーニングで発見された患者と発症後診断された患者の比較によってスクリーニングの効果は明らかになった。またタンデムマス導入による費用の増大は検査施設の集約化によって140-1,350円程度であと試算された。タンデムマス導入の課題として、特殊検査、薬剤、あるいは在宅管理などの保険診療上の整備の必要なこと、軽症患者に対して過剰診療にならないこと、家族に対して過剰に心配させない説明、生命保険会社に対する正確なエビデンスの提供、簡便な酵素・遺伝子診断等による診断支援体制の必要性があげられた。ムコ多糖症スクリーニングは技術的には開発され、パイロット研究が具体化された。一方で患者家族の意識、酵素補充療法の臨床効果などを明らかにして、その導入に関しては、費用対効果、倫理的な面からも検討する必要がある。

## 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

別掲(個別に掲載)

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

効率的な患者の追跡体制の確立

研究要旨

新生児マススクリーニングで発見された患児の効率的な長期追跡調査をおこなうための体制について検討をおこなった。具体的には、追跡調査が進行中の、国立成育医療センター委託研究班「先天代謝異常症の診断ネットワークを介した長期予後追跡システムの構築」における症例登録を解析し、現時点での課題を抽出した。

研究協力者

松原洋一	(東北大学教授)
相澤志優	(国立成育医療センター室長補佐)
青木継稔	(東邦大学学長)
大浦敏博	(仙台市立病院科長・医長)
奥山虎之	(国立成育医療センター部長)
栗山進一	(東北大学准教授)
小林圭子	(鹿児島大学准教授)
坂本 修	(東北大学講師)
清水教一	(東邦大学講師)
下澤伸行	(岐阜大学教授)
新宅治夫	(大阪市立大学准教授)
杉江秀夫	(自治医科大学教授)
鈴木康行	(岐阜大学教授)
田中あけみ	(大阪市立大学准教授)
辻 一郎	(東北大学教授)
福田冬季子	(自治医科大学講師)
山口清次	(島根大学教授)

A. 研究目的

新生児マススクリーニングで発見された患児について、その医学的予後はむろんのこと、社会的長期予後や、思春期を経て成人への発達から次世代の妊娠というライフサイクルを見据えた経過を追跡することは、患者の QOL 評価にとってきわめて重要である。また、マススクリーニング対象疾患は症例数が少ないため、各地のスクリーニング施設で個別に把握するのではなく、全国規

模でのデータ収集と分析が必要である。

従来の新生児マススクリーニング対象疾患については、これまでも追跡調査が実施されてきているが、実施母体は様々で、その悉皆性、追跡項目、追跡期間などに多くの課題が残されている。今後、タンデムマス等の新技術導入によってスクリーニング対象疾患が大幅に増加することが予想され、より効率的でしかも疫学的評価に耐えうる質の高いデータベース構築が求められている。

本研究の目的は、新生児マススクリーニング対象疾患患児の長期追跡調査を実施するための効率的なシステム構築について検討することである。

B. 研究方法

すでに症例登録が進行中の国立成育医療センター委託研究班「先天代謝異常症の診断ネットワークを介した長期予後追跡システムの構築」(主任研究者：松原洋一)(図1)における症例登録の現況とその問題点を解析することにより、長期追跡調査に必要な案件を検討した。このデータベースには、これまでに 343 例が登録されている。その疾患内訳は、ウィルソン病 108 例、有機酸代謝異常症・脂肪酸代謝異常症 64 例、シトリン欠損症 101 例、糖原病 41 例、ペルオキシソーム病 10 例、ムコ多糖症 19 例である。

(倫理面への配慮)

本研究は、直接診療情報・個人情報扱うもの

ではないため、倫理面での問題は無いものと判断される。

### C. 研究結果

先行研究の実施とその分析によって抽出された課題は以下の点である。

#### 1) 到達目標の設定

確固たる目的・目標を設定せず、漠然と追跡を実施することは非効率的であり、とくに、登録そのものが目標となってしまうことは避けるべきである。長期的及び短期的な到達目標を設定し、期限を設けて再評価する必要がある。

#### 2) 悉皆性の確保

疾患の全体像をとらえるためには、全症例の把握が肝要である。選択バイアスは、その後の疫学的評価に致命的な欠陥をもたらす。選択バイアスの可能性としては、軽症例・生存例のみの把握、長期追跡に理解を示す保護者のみの登録などがあり、これらの場合、リスクの高い症例をデータに取り込むことができない。

悉皆性を確保するためには、患者家族、主治医への効果的なインセンティブを盛り込む必要がある。金銭的なインセンティブが困難な状況では、情報のフィードバックや患者会との連携などの手段が有効と考えられる。先行研究では、ニュースレター「レガルシ」の発行によって患者家族への情報提供が一定の成果を収めている(図2)。

#### 3) データ管理と機密保持

大学の研究室や民間の法人などではなく、国の公的機関が中心となるべきである。先行研究では、国立成育医療センターがその役割を担っている。

#### 3) 研究の継続性

研究の継続性を確保することは必須の案件である。事業化をふくめ、政治・行政との密接な連携が望まれる。

#### 4) 評価と研究成果の公表

短期的及び長期的な目標を設定し、科学的な評価を実施することが必須である。そしてその成果を公にすべきである。また、研究成果発表は単に研究班の報告書といった体裁のものではなく、疫

学的に順当な審査を経たうえで論文として発表することを目標とすべきである。

図1. 先天代謝異常症の診断ネットワークを介した長期予後追跡システム(成育医療委託研究)

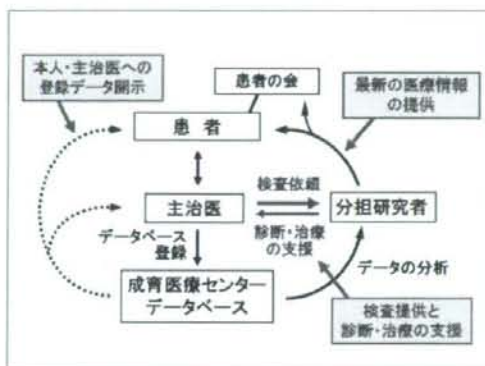
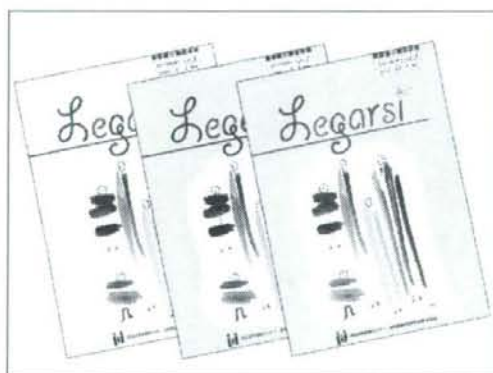


図2. ニュースレター「レガルシ」



### D. 考察

わが国における新生児マススクリーニングが健康増進に寄与しているかどうかを科学的に評価するためには、疫学的な評価に耐えうる長期追跡データベースが必要である。従来のマススクリーニング事業では、その成果に対する評価が曖昧で、いわば「やりっぱなし」の状態であった。近年問題となった大阪府におけるマススクリーニング廃止提案も、そこに遠因があったのではないかと考えられる。

また、登録については、同意がない症例についても、倫理的に許諾される範囲でデータベースに情報を載せていく必要がある。各地方自治体に任せたま、個人情報保護法の規定にいわば「怯え