

200923006B

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 ～ 21 年度

総合研究報告書

研究代表者 山口 清 次

平成 22 (2010) 年 3 月

# 目 次

## I. 総合研究報告

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 ……………	3
(研究代表者：山口清次)	

## 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) ……………	17
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) ……………	26
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) ……………	31
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) ……………	36
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) ……………	41
6. 新生児聴覚スクリーニングに関する研究 (分担：高田 哲) ……………	45

## III. 研究発表 …………… 51

## IV. 研究成果の刊行物一覧・別刷 …………… 67

# I. 総合研究報告

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（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（島根大学医学部小児科教授）

### 研究要旨

平成 19～21 年度の 3 年間にタンデムマス導入にともなって新生児マススクリーニング体制の整備に関する研究を行い以下の研究成果を得た。

#### 1) 新しい新生児マススクリーニング体制の検討

- a. タンデムマス対象疾患の自然歴を調査した結果、タンデムマスによって発症する前にスクリーニングして発見された患者が、症状が出てから診断されるよりも予後がよい。
- b. 診療支援体制で整備すべき課題として、最重症型や軽症型の症例への配慮、陽性者の診断、治療、療育にかかる費用の公的サポート、ガイドブック刊行やコンサルタント体制の整備が必要である。啓発を目的として研究班から「タンデムマス Q&A」を刊行した。
- c. タンデムマス検査結果を診断面からサポートする方法として GC/MS のほかに、酵素診断、遺伝子診断などがあるが、HPLC による酵素診断、in vitro probe assay による脂肪酸  $\beta$  酸化能評価法の確立、稀少疾患の全国的な遺伝子診断ネットワークが構築された。
- d. タンデムマスは年間 5 万検体以上検査する能力がある。少なくとも施設あたり年間 3 万検体以上を検査するよう検査機関を配置すれば検査コストの増分は過大とならないと試算された。
- e. 15 歳以上になったフェニルケトン尿症（PKU）患者の日常生活について調査した。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。BH4 反応性の病型では食品の種類が増え QOL が著しく向上する。
- f. ムコ多糖症のスクリーニング技術開発：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法を開発した。2008 年 4 月以降、札幌地区でパイロットスタディーを行っている。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を注意深く検討する必要がある。

#### 2) タンデムマスによるスクリーニングの効果の検討

- a. タンデムマス・スクリーニングを受けた新生児数は、3 年間で 60.6 万人で発見された患者数は 73 人であった。発見頻度は約 1/8,300 新生児と計算された。1997 年以降パイロット・スタディーを受けた新生児は 104 万人に達し、115 名の患者が発見され頻度が明らかになりつつある。
- b. 発見された患者の 90% 以上が正常に発育している。わが国では高頻度遺伝子変異（PCCB 遺伝子 Y435C 変異）をプロピオン酸血症の軽症型が最も多く、大部分の患者が正常発達している。
- c. タンデムマス・スクリーニング精度管理に関しては、新生児スクリーニング研究開発センターで作成された精度管理用濾紙血が、各々の施設での分析法で測定された。概ね良好な測定値であったが、CSDC、C5OH および一部のアシルカルニチンの測定値で解離が見られた。

d. 診断指標、精密検査法の検討：ろ紙血中イソバレリルグリシン分析法を開発した。CPT2 欠損症 / トランスロカーゼ欠損症等のスクリーニング指標を明らかにしてその有用性を確認した。

### 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

a. 全国のスクリーニング検査 48 機関に対してアンケート調査したところ、協議会を設置している自治体は 27/48 (56%)、年間検体数は、1 万以下が 10/48 施設 (21%)、1 万～2 万が 20 施設 (42%)、2 万～3 万が 6 施設 (13%)、3 万～4 万が 4 施設 (8%)、5 万以上が 6 施設 (13%) であった。

b. ブラインドサンプルを導入した外部精度管理の研究に全国 13 ヶ所の施設が参加し、送付した 37 検体のうち 1 検体に「見逃し例」があった。

c. タンデムマスの精度管理を目的として、アシルカルニチン 12 種類・アミノ酸 5 種類添加のろ紙検体を作製した。C5DC と C8 はが目標値より高かった以外は、ほぼ目標値に近い測定値であった。

d. 使用済み血液ろ紙の保管・目的外使用については、メリットとデメリットを検討し倫理に照らして、「説明と同意」のあり方の標準化が必要である。

### 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

a. タンデムマス費用対効果は、採血・検査費用を 8000 円としたとき便益費用比は 1.73 (純便益 71 億円)、採血・検査費用が 2000 円の場合便益費用比は 6.44 (純便益は 143 億円) と試算された。

b. ムコ多糖症等の費用対効果では、1QALY 獲得するのに 1 億円以上かかると推定され、費用対効果の対象外である。その実施については別の観点から検討する必要がある。

### 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

a. 小慢事業登録人数は、平成 17 年度の法制化以後の小慢事業で対象となっている 17 疾患(現行新生児マススクリーニング対象疾患を除く)716 人で、その登録延べ人数は 2,225 人であった。

b. 日本におけるメチルマロン酸血症の発症率は約 10 万対 1.00 (95%信頼区間、0.82-1.17) と推計され、推定総数に対する小慢事業への患者登録率は 45.2% であった。

c. 有機酸・脂肪酸代謝異常患者家族と医師のグループインタビューを行った。いくつかの具体的問題に集約された。将来への不安や病気の情報がまだ少なく家族の精神的負担は大きかった。

### 6) 新生児聴覚スクリーニングに関する研究

a. 聴覚スクリーニング実施状況調査：90%以上の分娩施設でスクリーニングを実施している自治体が 12 県に達した。発見頻度はリファー(要再検)が 2.2%、最終的に片側性難聴の頻度は 1:755 人、両側性難聴の頻度は 1:1,081 人であった。家族からの聞き取りで「リファー」から精密検査までの間が家族にとって最もつらい期間であることが判明した。

b. 聴覚スクリーニングの社会啓発、家族の不安軽減を目的に、平成 21 年度に医師、助産師、保健師などの支援者のためのガイドブック「赤ちゃん、聴こえているかな」を作成した。

### 結論とまとめ

タンデムマス導入によって年間約 120 名の患者が新たに発見されると予想される。新しいマススクリーニング技術導入に当たっては、スクリーニング検査を取り巻く体制、すなわち確定診断体制、診療支援体制、療育体制の整備、これらを支えるための検査、治療、療育関連経費のサポート体制、および患者の追跡体制の整備が不可欠である。タンデムマス導入は、スクリーニング体制を効率化して、医療・福祉費用の低減をはかる好機である。

## 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）  
三科 潤（東京女子医科大学、平成 19 年度）  
高田 哲（神戸大学医学部保健学科、平成 20-21 年度）

## A. 研究目的

新生児マススクリーニングの新しい検査法としてタンデムマスが世界的に普及しつつある。さらに聴覚スクリーニングも普及しつつある。タンデムマスを導入すると対象疾患が著しく拡大するが、これらは小児疾患の中では稀少疾患であり、新技術を導入するに当たっては、対象疾患の自然歴の調査と診断、診療のサポート体制、および費用対効果解析が不可欠である。さらにタンデムマス導入を機に検査体制を見直し、スクリーニング体制を立て直す機会でもある。そこで、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整備に関する研究を行った。

## B. 研究方法

表 1 に示すような 6 つの分担研究に分けて研究を進めた。

### 1) 新しい新生児マススクリーニング体制の検討（山口）

a. タンデムマス対象疾患の自然歴の調査：2001 年以降 2009 年までの期間に、何らかの症状で発症して島根大学小児科で診断された有機酸・脂肪酸代謝異常症患者の発症形態、臨床経過を調査した。またタンデムマスによるパイロットスクリーニングで発見された患者の転帰を調査して、「発症後診断症例」と「発症前診断症例」の転帰を比較検討した。

b. スクリーニング対象疾患の診療サポート体制の検討：タンデムマス・スクリーニングで発見される疾患は、稀少疾患である。一般小児科医等にもなじみがうすい疾患もあるので、発見された

表 1. 研究分担と研究内容

分担研究課題	主な内容
1) 新しい新生児マススクリーニング体制の検討（山口）	a. タンデムマス対象疾患の自然歴の調査 b. スクリーニング対象疾患の診療サポート体制の検討 c. 診断支援体制の検討 d. タンデムマス検査に向けた検査体制の検討 e. マスクリーニングで発見された患者 QOL 向上に関する研究 f. スクリーニング新技術開発：ムコ多糖症
2) タンデムマスによるスクリーニングの効果の検討（重松）	a. タンデムマス・パイロットスタディ b. 発見患者の疾患別臨床経過 c. タンデムマスの精度管理 d. 診断指標、精密検査法の検討
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（原田）	a. 現行スクリーニングの精度管理の検討 b. タンデムマスの精度管理のあり方の検討 c. 使用済み血液ろ紙の利用の検討
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（大日）	a. タンデムマス・スクリーニングの費用対効果 b. ムコ多糖症等の費用対効果
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（加藤）	a. タンデムマス対象疾患の小慢事業登録人数 b. 日本におけるメチルマロン酸血症の発症率試算と小慢事業登録率の検討 c. 有機酸・脂肪酸代謝異常症患者家族と医師のグループインタビュー
6) 新生児聴覚スクリーニングに関する研究（三科、高田）	a. 聴覚スクリーニング実施状況調査 b. 聴覚スクリーニングの社会啓発

ときの対応について指針作りを行った。

c. **診断支援体制の検討**：再検査、GC/MS 検査、酵素診断、遺伝子診断により確定診断体制について検討した。

d. **タンデムマス検査に向けた検査体制の検討**：タンデムマスを導入したときの検査費用、検査施設基準、効率的な検査施設配置について検討した。

e. **マススクリーニングで発見された患者 QOL 向上に関する研究**：現行マススクリーニングで発見された患者の長期フォローアップを行い、臨床経過、日常生活上の問題点、マススクリーニングの長期的な効果について検討した。

f. **スクリーニング新技術開発（特にムコ多糖症）**：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法の開発、およびタンデムマス以外の手法によるリソソーム病スクリーニング法の開発について検討した。

## 2) タンデムマスによるスクリーニングの効果の検討（重松）

a. **タンデムマス・パイロットスタディ**：福井大学、島根大学、札幌市衛生研究所、東京都予防医学協会、大阪府母子保健総合医療センター、熊本化学及血清療法研究所、神奈川県予防医学協会（平成20年度から）、大阪市環境保健協会（平成21年度から）で、タンデムマス・パイロットスタディーを行った。平成19年は6ヶ所であったが、平成21年時点で全国8ヶ所において試験研究が行われた。

b. **発見患者の疾患別臨床経過**：パイロット研究で発見された患者をリストして、臨床経過をアンケート調査した。

c. **タンデムマスの精度管理**：2施設で非誘導体化試料分析を採用し、その他の施設では誘導体化を採用した。平成20年から同社から標識 glutarylcarnitine や標識 3-hydroxyisovalerylcarnitine などを追加した新内部標準キットが提供されその非誘導体化分析における有用性について検討した。平成21年度には、名古屋市立大学の前田康博博士により glutarylcarnitine 及び 3-OH-isovalerylcarnitine 標品が合成・提供され、新生児スクリーニング研究開

発センターでの精度管理用濾紙血を作成した。この精度管理濾紙血を上記検査機関に配布し、精度管理に試用した。

d. **診断指標、精密検査法の検討**：イソ吉草酸血症スクリーニングにける濾紙血中イソバレリルグリシン（IVG）濃度測定の意義について検討した。また、メチルマロン酸血症スクリーニングのための二次検査として、GC/MSによる濾紙血中メチルマロン酸（MMA）濃度測定法を開発し、その有用性を検討した。さらにシトルリン欠損症スクリーニングにおけるシトルリン濃度とシトルリン／セリン比の診断指標としての有用性を検討した。高チロシン血症Ⅰ型のスクリーニングにおけるサクシニルアセトン測定の有用性についても検討した。

## 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（原田）

a. **全国スクリーニング実施状況**：全国検査機関を対象にマススクリーニング実施状況についてアンケート調査した。項目は、協議会の設置、コンサルタント医師、スクリーニング担当者数、事務処理の流れなどである。

b. **現行スクリーニング（ガスリー法、HPLC 法、酵素プレート法等）の精度管理の検討**：ブラインドサンプルを導入した外部精度管理の効果を検討した。

c. **タンデムマスの精度管理のあり方の検討**：世界標準の血液ろ紙の必要性について検討した。

d. **使用済み血液ろ紙の利用の検討**：倫理的な面からのパブリックコメントをまとめた。

## 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（大日）

a. **タンデムマス・スクリーニングの費用対効果**：採血や検査関連の費用を2,000～8,000円で検討した。また、この3年間で蓄積された先天性代謝異常の自然歴に関する知見を反映させて検討した。

b. **ムコ多糖症等の費用対効果**：ムコ多糖症の自然史を把握するにあたり、ムコ多糖症Ⅱ型を取り上げ、軽症・重症の転帰を検討した。かつてムコ多糖症Ⅱ型の治療は骨髄移植と対処療法が中心で

あったが、2006年より酵素補充療法が治療に用いられるようになってきた。この治療法を軽症例5歳、重症例2歳で開始した場合、軽症例で死亡転帰が15歳から17歳へ2年延命、重症例で10歳から11歳へ1年延命すると想定した。遅滞なく酵素補充療法が開始された場合、軽症例では死亡転帰が5年延伸され20歳、重症例では3年延伸され13歳となる自然史をモデルとして想定した。ムコ多糖症の新生児スクリーニングの費用は考慮せず、また新生児スクリーニングの感度、特異度はともに1で、割引率は0%として試算した。

#### 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(加藤)

a. タンデムマス対象疾患の小慢事業登録人数：平成10～20年度小慢事業に関して、実施主体である都道府県・指定都市・中核市から厚生労働省に対して、平成21年12月までに電子データによる事業報告があった先天性代謝異常児の延べ63,089人分を対象に、国立成育医療センター研究所のサーバー内に蓄積されている小慢事業のデータベースを基に集計解析した。

b. 日本におけるメチルマロン酸血症の発症率試算と小慢事業登録率の検討：代表的な有機酸血症であるメチルマロン酸血症(MMA)を対象に、Two-source Capture Recapture Methodを用いて、日本のメチルマロン酸血症に関する発症率を検討した。小慢事業で登録したMMA患者をSource 1とし、島根大学医学部小児科の登録患者をSource 2として、MMAとして治療されている患者を対象に、全国における患者数の推定、発症率、及び小慢事業での登録数について検討した。

c. 有機酸・脂肪酸代謝異常症患者家族と医師のグループインタビュー：患者家族と医師との交流を通して、長期におよぶ療養生活において患者家族が抱えている不安や問題、疑問について調査した。

#### 6) 新生児聴覚スクリーニングに関する研究(三科、高田)

a. 聴覚スクリーニング実施状況調査：全国の分

娩施設を対象にした新生児聴覚スクリーニング実施状況の調査、平成13年から平成21年3月までの岡山県での聴覚スクリーニング事業結果をまとめた。

b. 聴覚スクリーニングの社会啓発：看護師、保健師、医師、教員らを対象とした「赤ちゃん、聴こえているかな？新生児聴覚スクリーニング：支援者のためのガイドブック」を編集した。

### C. 研究結果と考察

#### 1) 新しい新生児マススクリーニング体制の検討

a. タンデムマス対象疾患の自然歴の調査：2001年以降2008年までの期間に発見された患者を対象に、発症してから診断された症例とタンデムマス・スクリーニングで発見された症例の臨床経過を比較検討した。表2に示すように、発症してか表2. 発症前と発症後診断例の予後比較(2001～2008年の発見例)

疾患	新生児スクリーニング	発症後診断(島根大学)
患者数	65	152
有機酸代謝異常症	39	108
正常発達	35 (90%)	20 (18%)
後遺症	2 (5)	56 (52)
死亡	2 (5)	32 (30)
脂肪酸代謝異常症	26	44
正常発達	23 (88%)	23 (52%)
後遺症	2 (8)	9 (20)
死亡	1 (4)	12 (28)

ら診断された有機酸血症では、30%が死亡し、発達障害が52%にみられ、正常発達例は18%のみであった。また脂肪酸代謝異常症では28%が死亡、20%が発達障害を残していた。一方、タンデムマス・スクリーニングで発見された患者では、何らかの症状が出たのは7例(9%)であった。発見された症例全体の約90%(64例)は現在までのところ正常に発達していた。この結果から、タンデムマスによって発症する前に発見するほうが有利である。

b. 診療支援体制の検討：整備すべき課題として次のようなことがあげられた。①タンデムマス・スクリーニングで発見される無症候性の症例や、異常代謝産物が正常化するような軽症型の症例への配慮、②陽性者の診断、治療、療育にかかる費用に対する保険収載等のサポート、③酵素診断、



遺伝子診断などのサポート、④ガイドブック刊行やコンサルタント体制の整備、⑤新生児期発症のような最重症型の病型の患者の取り扱い、⑥家族への説明の仕方の問題などである。またタンデム・マススクリーニングの啓発を目的として「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」（恩賜財団母子愛育会より、平成19年度、研究班協力）、および「タンデムマスQ&A」（研究班から2009年12月）を刊行した。

c. 確定診断支援体制の検討：タンデムマスを診断からサポートする方法としてGC/MSのほか、酵素診断、遺伝子診断などがある。そこで、①HPLCによる酵素診断、②タンデムマスと培養細胞を用いる脂肪酸β酸化能評価法の確立、③稀少疾患の遺伝子診断体制として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（オーファンネット・ジャパン）が構築された。2009年時点で表3に示すような疾患が登録されている。

d. タンデムマス導入に向けた検査体制の検討：タンデムマスは年間5万検体以上検査する能力を

持つ。年間3万検体以上を処理する体制と仮定し、現在のように検査機関で調整した試薬を用いるという仮定で試算した。表4に示すように1件あたりの検査コストの増分は、最少130～140円程度～1,350円程度と試算された。増額分についてはさらに詳細に検討する必要がある。すなわち機器の保守契約のあり方、全国統一の試薬や血液ろ紙の使用、精度管理等の経費などである。しかしタンデムマス検査施設の適正配置などによって、少なくとも過大なコストの増加はなく、対象疾患を拡大することによって、母子保健の行政サービスを向上させることが可能である。

e. マススクリーニングで発見された患者QOL向上に関する研究：15歳以上になったフェニルケトン尿症（PKU）患者25例の患者の日常生活について調査したところ、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。BH4反応性PKUは食品の選択の幅が増えQOLが向上する。PKU患者のPhe摂取量は、健常児の摂取量の約

表3. 「オーファンネット・ジャパン」に登録されている有機酸・脂肪酸代謝異常症(2009年時点)

1. フェニルケトン尿症
2. プロピオン酸血症
3. マルチプルカルボキシラーゼ欠損症
4. メチルマロン酸血症 (mut型)
5. メチルマロン酸血症 (cblA型)
6. メチルマロン酸血症 (cblC型)
7. カルニチンパルミトイル基転移酵素II (CPT2) 欠損症
8. ホモシスチン尿症 (I型)
9. β-ケトチオラーゼ欠損症
10. Barth症候群 (3-メチルグルタコン酸尿症II型)
11. サクシニル-CoA：ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症

表4. タンデムマスを導入したときの検査費用の試算

項 目	経 費 の 内 容	年 間 検 査 数		
		1 万	3 万	5 万
現行6疾患検査	共通施設維持管理・備品費、連絡通信費、人件費、検査機器・試薬費	4,023	2,637	2,259
アミノ酸3疾患検査	検査機器・試薬費、人件費	677	547	487
タンデムマス検査 (アミノ酸3疾患を含む)	検査機器・試薬費、人件費	1,534	695	605
タンデムマス導入時のコスト増額分 (タンデムマス検査費 - アミノ酸3疾患検査費用)		857	148	118
タンデムマス検査も同一の検査施設で実施 (増分)		4,853 (2,633)	2,745 (525)	2,334 (114)
タンデムマス検査を別の検査施設で実施 (増分)		5,852 (3,632)	3,314 (1,094)	2,806 (586)
内 訳	甲状腺機能低下症+先天性副腎過形成症 +ガラクトース血症	3,346	2,090	1,772
	タンデムマス検査増額分 (アミノ酸3疾患含む)	2,506	1,224	1,034

表5. タンデムマス・スクリーニングの対象疾患（暫定、2009年時点）

一次対象疾患	二次対象疾患
見逃し例はきわめて少ない 早期治療で障害発生予防に効果的	現時点では、新生児期に見逃したり、確定診断が必ずしも容易でなかったり、あるいは治療効果が確実でないなどの可能性がある（しかし発見されたら原則として伝える）
1) メチルマロン酸血症 2) プロピオン酸血症 3) イソ吉草酸血症 4) メチルクロトニルグリシン尿症 5) HMG血症 6) 複合カルボキシラーゼ欠損症 7) グルタル酸血症1型 8) MCAD欠損症 9) VLCAD欠損症 10) TFP(LCHAD)欠損症 11) CPT1欠損症 12) フェニルケトン尿症 13) メープルシロップ尿症 14) ホモシスチン尿症 15) シトルリン血症(1型) 16) アルギニノコハク酸血症	17) 3-ケトチオラーゼ欠損症 18) CPT2欠損症 19) TRANS欠損症 20) 全身性カルニチン欠乏症 21) グルタル酸血症2型 22) SCHAD欠損症 23) 高チロジン血症1型 24) アルギニン血症 25) シトルリン欠損症

※マススクリーニング研究班と恩賜財団母子愛育会（特殊ミルク開発専門部会）の案

1/5～1/4で、Phe除去乳などたんぱく質代替物の摂取比率は63～83%を占めていた。学童期以降では低Pheペプチドを併用する例が多かった。保険加入について保険会社を対象に調査したところ、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は、ほとんどの会社が未定や検討課題としていた。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。

f. ムコ多糖症のスクリーニング技術開発：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法を開発した。2008年4月以降、札幌地区でパイロットスタディーを行っているが、これまでのところMPSを発症した例はない。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について検討したところ、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。ムコ多糖症患者・家族の意識調査をおこなったところ、精神的疲労、仕事の問題、身体的疲労、人間関係の

問題、疾病罹患などがあげられた。不安に感じていることとして、親の高齢化、将来に対する不安、病気の進行、兄弟と遺伝、経済的不安、治療と介護、教育、看取り、精神的ケア等があがった。

g. 考察：タンデムマス導入によって発見されるようになる対象疾患の自然歴およびタンデムマス・パイロットスタディーで発見された患者の転帰を調査し、マススクリーニングのメリットが大きいたことが明らかになった。今後の課題として、スクリーニングで発見される超重症型や超軽症型の病型の患者の経過については詳細に検討し、「対象疾患」を設定する必要がある。現在、見逃す可能性、治療効果が不十分な例などを勘案して表5に示すような「対象疾患（暫定）」（母子愛育会）を設定している。またタンデムマスで発見される稀少疾患の診療、診断サポート体制の整備を進めると同時に、表6に示すように必要になる特殊検査、治療にかかる費用の保険収載など公的サポー

表6. 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) 診療ガイドライン等コンサルタント体制
(d) スクリーニング対象疾患の設定
(e) 軽症型の病型に対する適正診療
(e) 特殊治療薬剤、在宅治療にかかる保険収載などによるサポート
(f) 家族に対する精神的支援

トも考慮しなければならない。タンデムマス導入は、スクリーニング体制を効率化して、医療・福祉費用の低減をはかる好機である。

## 2) タンデムマスによるスクリーニングの効果の検討

a. タンデムマス・パイロットスタディ：図1に示すようにタンデムマス・スクリーニングを受けた新生児数は、平成19年に17.3万人、平成20年に20.5万人、そして平成21年には22.8万人に達し、3年間で60.6万人となった。パイロットスタディーに参加している自治体は、図2に示すように2009年時点では西高東低であった。この3年間に発見された患者数は73人となり、発見頻度は約1/8,300新

生児と計算された。表5に示すように、1997年以降パイロットスタディーを受けた新生児は104万人に達し、この間にわが国で115名の患者が発見された（頻度9,000人に1人）。頻度の比較的高い疾患は、プロピオン酸血症が1/43,000と最も多く、次いでフェニルケトン尿症が1/54,700、シトリン欠損症1/80,000、メチルマロン酸血症1/94,500、MCAD欠損症とVLCAD欠損症が1/130,000であった。

b. 発見患者の疾患別臨床経過：発見された患者のうち、脂肪酸酸化異常症では、新生児発症の重症型グルタル酸尿症2型患者が1名乳児期に死亡した。それ以外は一部の患者で低血糖発作や横紋筋融解を経験したものの正常に成長発達している。

図1. タンデムマス・パイロットスタディーの新生児数

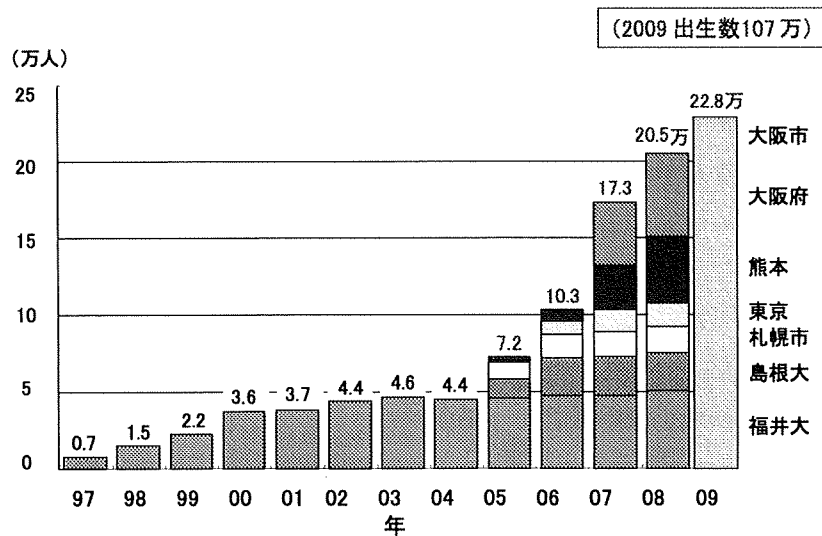


図2. タンデムマス・パイロットスタディー実施施設と参加自治体

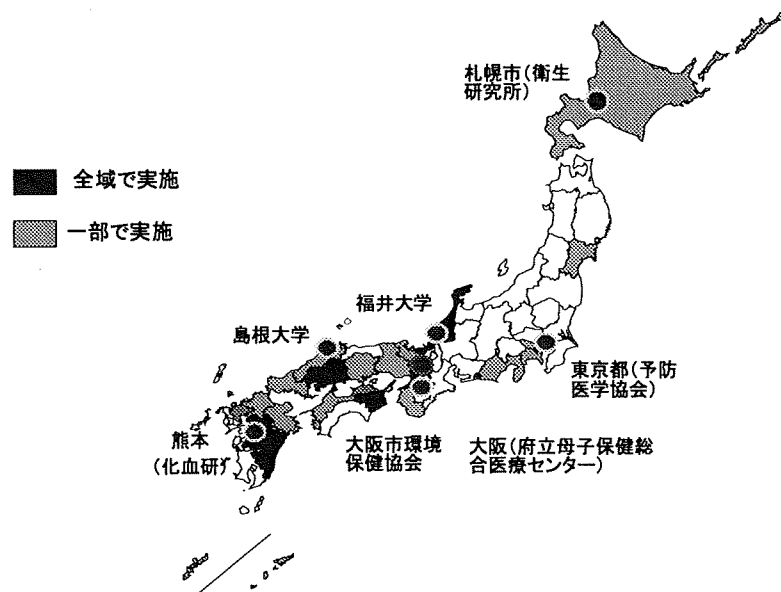


表7. タンデムマス・パイロットスタディーの結果  
(1997～2009年)

発見した病気	患者数	発見頻度
アミノ酸代謝異常症		
フェニルケトン尿症	18	1:6万
シトルリン血症1型	5	1:21万
シトリン欠損症	12	1:9万
アルギニノコハク酸尿症	1	1:104万
有機酸代謝異常症		
メチルマロン酸血症	11	1:9万
プロピオン酸血症	24	1:4万
イソ吉草酸血症	3	1:35万
複合カルボキシラーゼ欠損症	2	1:52万
メチルクロトニルグリシン尿症	6	1:17万
グルタル酸血症1型	5	1:21万
脂肪酸代謝異常		
CPT1欠損症	3	1:35万
CPT2欠損症	3	1:35万
VLCAD欠損症	6	1:17万
MCAD欠損症	7	1:15万
SCHAD欠損症*	1	1:104万
グルタル酸血症2型	4	1:26万
全身性カルニチン欠乏症	4	1:26万
患者数合計	115	1:9,000
スクリーニング新生児総数	104万人	

\* SCHAD = 短鎖ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素欠損症

有機酸代謝異常症では、プロピオン酸血症は、わが国の高頻度遺伝子変異である PCCB 遺伝子 Y435C 変異を持つ軽症型が多く、大部分の患者が正常発達している。メチルマロン酸血症は新生児期発症型の患児の割合が多く、重症型イソ吉草酸血症でも早期治療によりその後も急性発症なく順調に成長発達している。アミノ酸代謝異常症では、シトルリン血症の新生児期発症例でスクリーニング結果が迅速に伝達され良好な転帰をとった症例があった。また集計には含まれていないが、新生児ろ紙血中 C5OH アシルカルニチンの上昇を契機に、母親の無症候性 MCC 欠損症が3例発見された。

c. タンデムマスの精度管理：スクリーニング精度管理に関しては、新生児スクリーニング研究開発センターで作成された精度管理用濾紙血が各施設

において、各々の施設での分析法で測定されたところ、概ね良好な測定値が報告された。ただし、CIL社の新しいキット“Set B OP”を使用しないと、C5DC、C5OH および一部のアシルカルニチンの測定値に期待値との解離が見られた。

d. 診断指標、精密検査法の検討：ろ紙血中 isovaleryl gly cine (IVG) 分析法を開発した。IVG 濃度は重症例でより顕著な上昇がみられた。GC/MS による MA 濃度測定を開発し、保存されていたメチルマロン酸血症患者検体でその有用性を確認した。この他、CPT2 欠損症/トランスロカーゼ欠損症のスクリーニング指標として (C16+C18:1)/C2 比の有用性を確認した。

e. 考察：パイロットスタディーに参加した新生児数が100万人を超えたとはいえ、地域が特に西日本に偏っている。タンデムマス検査をしている自治体とそうでない自治体の間に格差ができる可能性がある。また、これまでタンデムマス・スクリーニングでは、1例も見つかっていないような稀な疾患でも、1回の分析で網羅的に検査でき検査費用自体は変わらない点が利点である。またタンデムマス・スクリーニングで、母親に無症候性の代謝異常のあることが見つかることがわかり、今後スクリーニングの説明文の中に含める必要があるかもしれない。今後、タンデムマスを導入する機関が徐々に増えることが予想されるが、検査法、カットオフ値の統一性、診断のピットフォールなどについて情報を共有する体制も必要であろう。

### 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

a. 全国スクリーニング実施状況：48機関に対してアンケート調査した。①協議会を設置している自治体は27/48(56%)で、会議回数は年間数回が8/48(17%)、1回が18/48(38%)であった。②コンサルタント医師と契約していたのは20/48(42%)であった。③血液ろ紙にバーコード使用してないと答えたのは39/48(81%)、ろ紙の型はPKU-S標準タイプが42/48(88%)であった。④年間検体数は、1万以

下が10/48施設(21%)、1万～2万が20施設(42%)、2万～3万が6施設(13%)、3万～4万が4施設(8%)、4万～5万が1施設(2%)、5万以上が6施設(13%)であった。⑤検査回数は、毎日が代謝異常で33施設(69%)、甲状腺機能低下症で23(48%)であった。

b. 現行スクリーニングの精度管理の検討：ブラインドサンプルを導入した外部精度管理の研究に全国13ヶ所の施設が参加し、検体受領から結果報告までの期間は、通常の外部制度管理検体で3～11日、ブラインドサンプルで4～13日であった。送付した37検体のうち1検体に「見逃し例」があった。

c. タンデムマスの精度管理のあり方の検討：アシルカルニチン12種類・アミノ酸5種類添加のろ紙検体を作製した。パイロット研究実施を含む計12施設で測定したところ、検体-1は目標値の-25%から+40%の範囲で測定され、C5DCが目標値より+80%、C8は+60%の測定値であった以外は、ほぼ目標値に近い測定値であった。

d. 使用済み血液ろ紙の利用の検討：現行の新生児マススクリーニングの説明と同意書は各自治体の定めた先天性代謝異常等検査実施要綱(要領)に基づいて行われている。その内容は実施主体毎に異なり、タンデムマス導入に対応しているものは数少ないことがわかった。

e. 考察：ブラインドサンプルによる精度管理は、的確な現状把握、施設の検査精度保証のために有効な方法と考えられる。タンデムマスの精度管理検体は、目標値に近い精度管理検体が作製できたと思われる。検査済みろ紙血の利用については、個人情報管理の面から不適切な面と、医学研究向上、大災害などの個人識別の有用性などがある。血液ろ紙の保管・目的外使用も前提とした上で倫理に照らして、「説明と同意」のとり方の標準化が必要である。

#### 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

a. タンデムマス・スクリーニングの費用対効果：感度分析の結果は表8に示すように、先行研究と同じ採血・検査費用を8,000円と仮定した場合での便益費用比1.73、純便益71億円であり、先行研究

の便益費用比1.91、純便益89億円よりも若干低下している。これは予後の再検討による効果である。一方、採血・検査費用が2,000円の場合での便益費用比は6.44、純便益は143億円と試算された。

表8. タンデムマスと予防接種の費用対効果

	増分便益費用比 (BCR)	増分純便益 (NET)
タンデムマス・スクリーニング	1.91～7.12	89～161億円
(今回、予後の再検討後試算)	(1.73～6.44)	(71～143億円)
検査費用8,000円と仮定	1.73	
5,000円と仮定	2.72	
3,000円と仮定	4.43	
2,000円と仮定	6.44	
水痘予防接種	4以上	522億円
流行性耳下腺炎予防接種	5.2	379億円
インフルエンザ菌予防接種	0.25～2.08	-332～477億円

b. ムコ多糖症等の費用対効果：新生児スクリーニングを実施しない場合のQALYは、重症で5.4、軽症で8.1である。新生児スクリーニングを実施し早期治療が開始された場合のQALYは、重症で6.5、軽症で10と推定された。すなわち新生児スクリーニングを実施し早期治療を行ったことによって重症で1.1、軽症で1.9QALYが増加する。一方で早期治療開始と余命延伸により1QALY獲得するのに1億円以上かかると推定され、費用対効果の対象外である。

c. 考察：タンデムマス・スクリーニングの便益費用比は最低でも1.73(～6.44)と計算され、費用対効果は非常に優れていると推定された。諸外国の報告と一致している。一方で、スクリーニング対象疾患は、治療・介入しなくても未発症で終わる症例もありうるため、その部分は過剰な診断、治療・介入ということになり費用対効果的には不利になり費用対効果が下方修正される可能性は否定できない。今後対照疾患の自然歴については注意深く検討する必要がある。

ムコ多糖症の場合、治療が高額なため医療経済学的な基準からは新生児スクリーニングの費用対効果が優れているとは言えない。別の観点から、患者数と費用規模、医学研究の意義などを勘案して社会が受け入れるかどうか検討してゆく必要がある。

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

a. タンデムマス対象疾患の小慢事業登録人数：  
表9に示すように、平成17年度の法制化以後の小慢事業で対象となっている17疾患（現行新生児マ

スクリーニング対象疾患を除く）の登録人数（10～20年度に一回以上登録された患児数）は716人で、その登録延べ人数（10～20年度に登録された医療意見書の全数）は2,225人であった。就学前児童に関しては、マススクリーニングで発見され

表9. タンデムマス対象疾患の小慢事業登録者数（平成10～20年：1998～2008）

	疾患名(小慢事業によるICD10)	登録人数	延べ人数
有機酸代謝異常症	1. メチルマロン酸血症 (E71.1H2)	153	611
	2. プロピオン酸血症 (E71.1F)	73	279
	3. βケトチオラーゼ欠損症 (E71.1K*)	4	8
	4. イソ吉草酸血症 (E71.1A)	16	58
	5. HMG尿症 (E71.1J*)	17	25
	6. MCD (E88.8P)	28	79
	7. グルタル酸尿症 I 型 (E72.3A**)	19	43
	小計	310	1,103
脂肪酸代謝異常症	8) MCAD欠損症 (E71.4A) *	10	23
	9) VLCAD欠損症 (E71.4C)*	16	36
	10) TFP欠損症 (E71.4D) *	2	6
	11) CPT欠損症 (E71.3C) ***	46	119
	12) TRANS欠損症 (E71.4E) *	4	10
	13) グルタル酸尿症 II 型 (E72.3F)**	19	31
	14) SCHAD欠損症 (E71.4B)	1	1
	小計	98	226
アミノ酸血症	15) 高チロジン血症 I 型 (E70.2E)**	17	31
	16) シトルリン血症 (E72.2D)****	173	512
	17) ASA尿症 (E72.2B)	26	91
	小計	216	634
(別掲)	(平成10～16年度の登録疾患名)		
	19. グルタル酸尿症 (E72.3A)	40	113
	20. 高チロジン血症 (E70.2B)	52	149
小計	92	262	
合計 (平成10～20年度)		716	2,225

（分担研究5より引用）登録されたことのある患者数；延べ人数＝登録患者の継続を含めた延べ数。  
略字：HMG＝3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸、MCD＝複合カルボキシラーゼ欠損症、MCAD＝中鎖アシル CoA 脱水素酵素、VLCAD＝極長鎖アシル CoA 脱水素酵素、TFP＝三頭酵素、CPT＝カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ、TRANS＝カルニチンアシルカルニチン転移酵素、SCHAD＝短鎖3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素、ASA＝アルギニコハク酸。\*：17年度に新たに対象となった6疾患、\*\*：17年度以降細分化されて登録されている、\*\*\*：CPT1欠損症、及びCPT2欠損症を含む。\*\*\*\*：シトルリン血症2型（シトルリン欠損症）を含む。

た45名（プロピオン酸血症の11人、シトルリン血症、シトルリン欠損症、グルタル酸尿症Ⅰ型、中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症、極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症、及びグルタル酸尿症Ⅱ型）は、マススクリーニング以外で発見された患児に比べて、症状が目立たない傾向が認められた。

b. 日本におけるメチルマロン酸血症の発症率試算と小慢事業登録率の検討：平成10年～20年（1998-2008年）に生まれ、治療されているMMA患者の推定総人数は124（95%信頼区間、91-157）人であった。この期間のMMAの発症率は約10万対1.00（95%信頼区間、0.82-1.17）と推計された。推定総数に対する小慢事業への患者登録率は45.2%であった。

c. 有機酸・脂肪酸代謝異常症患者家族と医師のグループインタビュー：対象者の選定とグループ構成が吟味され、選ばれた12人と13人、2グループを対象に調査した。倫理的配慮として、調査への参加は任意とし、個人が特定される情報や表現内容は扱わないように留意し、逐語録から療養生活における問題点、課題や解決策に集約し、表10に示すような問題に集約された。家族の経済的負担は乳幼児医療費助成制度や小児慢性特定疾患治療研究事業により軽減されていたが、将来への不安や病気の情報がまだ少なく、家族の精神的負担は大きかった。

d. 考察：小慢事業の患者調査から、タンデムマス導入前と後に発見された患児の臨床経過を把握するモデルができた。今後も小慢事業を継続し調査研究を進めることは、マススクリーニングの意義を検証する上で意義が大きい。また Two-source Capture Recapture Method を用いて、日本のメチルマロン酸血症の発症率を検討したところ、タンデムマスのパイロットスタディーの検査実績から計算した発症率と有意差はなかった。患者家族と医師のグループインタビューで、患者家族は将来に対する不安が大きく、マススクリーニングによる早期療による障害発生予防とともに、医療費等のサポート、および自然経過を明らかにして伝えることが重要である。

表10. 患者家族の抱えている問題と解決策

<p>＜患者家族の抱える主な問題＞</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 患者の発達、疾病、治療等に関する情報と情報交換の場の不足</li> <li>2. 薬剤等の治療に対する不安</li> <li>3. 生涯続く経済的負担とその地域格差</li> <li>4. 就学、進学、就労に関する問題</li> <li>5. 介護による家族の社会参加の制限</li> <li>6. 患者とその兄弟の将来の不安</li> <li>7. 要望とその他の意見</li> </ol>
<p>＜今後の解決策＞</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 疾病、治療、予後に関する情報開示</li> <li>2. 患者家族間と医療者による直接的な情報交換の場</li> <li>3. ネットによる窓口支援システム</li> <li>4. 患者家族のネットワーク構築</li> <li>5. 医師、看護師、栄養士等によるチーム医療推進</li> <li>6. 教育や就労関係者への啓発</li> <li>7. 市民による国への請願</li> <li>8. 支援のための法制度の整備</li> <li>9. 研究推進による治療法の開発</li> </ol>

#### 6) 新生児聴覚スクリーニングに関する研究(高田)

a. 聴覚スクリーニング実施状況調査：90%以上の分娩施設でスクリーニングを実施している自治体が12県に達した。発見頻度について、図3に岡山県の例を示した。約8.7万人の新生児が受検してリファー（要再検）が2.2%、最終的には片側性難聴が0.13%（頻度は1:755人）、両側性難聴が0.09%（頻度は1:1,081人）であった。片側、両側を合わせると0.22%（頻度は1:445人）であった。生後3ヵ月までに精密医療機関で精査が行われ、両側難聴と診断された時は、生後6ヵ月までに補聴器装用を含む療育が難聴幼児通園施設や特別支援学校と連携して開始される。これまでの家族からの聞き取りにおいても表11に示すように、「リファー」から精密検査までの間が家族にとって最もつらい期間である。

図 3. 岡山県における聴覚スクリーニングの結果（平成 13～20 年）

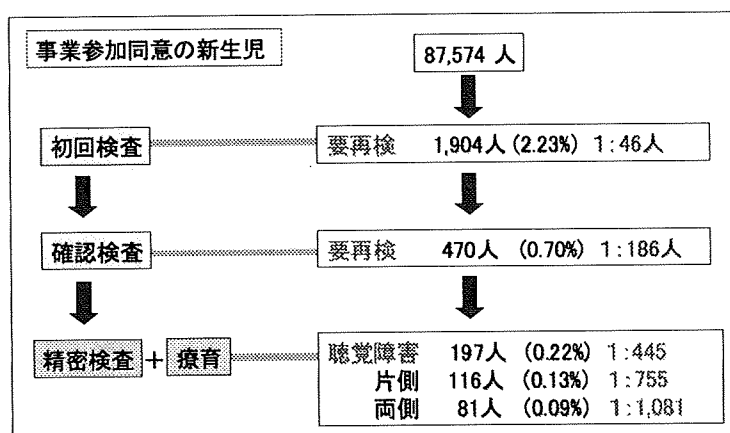


表 11. 聴覚スクリーニングで再検となったり、確定診断を告げられたときの家族の感想（例）

1. 間違いだろうと思った。
2. 夜、眠れず、いつも夫婦で泣いていた。
3. 何度も音を出したりして反応を確かめ、難聴ではないと思いこもうとした。
4. 今、この子にしてあげられることは何？と考えて、必死に母乳をあげていた。でも、母乳が出なくて、それがまた切なかった。
5. 誰にも伝えられず、出産を祝ってくれる人の中で孤独だった。
6. 病院の先生や保健師さんにたくさん声をかけてもらったが、難聴に詳しい人はいなくて、不安感は収まらなかった。

（分担研究 6 より引用）

**b. 聴覚スクリーニングの社会啓発：**精密検診の促進、家族の不安解消のために保健師の在宅訪問などが実施されている。保健師自身の理解が完全ではなく、家族の不安解決には不十分であることもわかった。「リファー」と告げられた後の家族の不安軽減を目的に、平成 21 年度に産婦人科・小児科医師、助産師、保健師などの支援者のためのガイドブック「赤ちゃん、聴こえているかな」を作成した。

**c. 考察：**新生児聴覚スクリーニングは急速に普及しつつある。一方、今後解決すべきいくつかの課題がみえてきた。以下の 6 項目があげられよう。  
 ①早期支援システムの欠如と地域格差、すなわちフォローアップ体制の格差、②不十分な社会的資

源、すなわち療育のための特別支援学校（聾学校）や難聴児通園施設等の整備、③地域の保育所・保育園・幼稚園・学校での対応、すなわち保育所、保育園で過ごす聴覚障害児が増え、聴覚障害を持つ子どもたちへの配慮、④重複障害児への対応、すなわち肢体不自由や知的障害に聴覚障害を合併している重複障害児、NICU 入院小児等への配慮、⑤生涯を通じた支援と情報伝達システム、および⑥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である。自治体レベルでの事業データの一元管理体制は、聴覚障害児に対する地域全体の母子保健事業のあり方を検討する上で不可欠と考えられる。

#### D. 結論とまとめ

タンデムマス導入に向けて体制の整備に関する研究を行った。新技術として「タンデムマス導入による拡大マススクリーニング」と、「聴覚スクリーニング」とは臨床的意義は異なる。すなわち前者は障害発生予防で、後者は障害軽減である。

タンデムマス導入によって、表 12 に示すように年間約 120 名の患者（現行のアミノ酸血症 3 疾患を含む）が発見されると予想される。タンデムマス対象疾患の自然歴の調査からマススクリーニングによって発症前に発見する臨床的意義が明らかになった。またパイロットスタディーを通じて、発見される患者の中には「最重症型」や「最軽症型」の病型があり、スクリーニングで発見しても予後



表 12. タンデムマスで見つかる患者数

年 出 生 数	発見頻度	1992	1997	2002	2007
		121 万	119 万	114 万	109 万
フェニルケトン尿症	1:7 万	11	16	15	19
メープルシロップ尿症	1:50 万	1	1	3	2
高メチオニン血症 (ホモシスチン尿症)	1:20 万 (1:80 万)	9	3	2	5
高ガラクトース血症 (遺伝性ガラクトース血症)	1:3 万 (1:80 万)	33	49	27	32
先天性甲状腺機能低下症	1:0.3 万	306	460	586	580
先天性副腎過形成	1:2 万	54	77	53	76
合 計	1:1,600	414	606	686	714
タンデムマスで発見 (マススクリーニング全体)	1:8,800 (1:1,300)	120 人/年 (現行 6 疾患をふくむ)			

改善に貢献できない症例、逆に、発見されても生涯無症状で過ごすような患者もありこのような例では患者家族に強いストレスを与えるだけの結果に終わる可能性もある。さらに新生児期に見逃す可能性のある症例や、治療効果の不確実な疾患もありうる。臨床経過を詳細に検討して「タンデムマス対象疾患」を設定する必要がある。

聴覚スクリーニング実施参加医療機関は、2005年の60%から2008年には71%へと増加していた。平成20年度からは新生児聴覚スクリーニングが市町村事業となったため、フォローアップ体制の整備など様々な課題が生じていた。

タンデムマス拡大スクリーニングにしても、聴覚スクリーニングにしても、「ただ検査するだけ」、「ただ見つけるだけ」ではスクリーニングの本来の目的は果たせない。しかし、現行のスクリーニングで発見された患者の予後を把握していると答えた自治体は37%に過ぎなかった。

新しいマススクリーニング導入に当たっては、スクリーニング検査を取り巻く体制、すなわち確定診断体制、診療支援体制、療育体制の整備、これらを支えるための特殊な検査、治療、療育関連の経費を保険診療などによってサポートする体制、および患者の追跡体制の整備が不可欠である。

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32年が経過するが、この間に少子化が予想以上に進行し、一方でタンデムマスのような新技術が開発された。少子化（および高齢社会）は、わが国の政治、経済、社会的問題となっている。ひと昔前の多産多死時代から、少産少死時代に移っている。「少ない子どもを障害なく成人させること」、また「万一何らかの障害を持って生まれた子どもも国が責任を持ってサポートする」という国や自治体の姿勢は、安心して子どもを産み育てるという点で、重要な少子化対策にもなると信じる。タンデムマス導入は、スクリーニング体制を効率化して、医療・福祉費用の低減をはかる好機でもある。

#### E. 健康危険情報

該当なし

#### F. 研究発表

別掲

#### G. 知的所有権の取得状況

該当なし

## 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

研究分担者 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の検討

研究分担者 重松陽介（福井大学医学部教授）

### 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

研究分担者 原田正平（国立成育医療センター研究所室長）

### 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

研究分担者 大日康史（国立感染症研究所主任研究官）

### 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

研究分担者 加藤忠明（国立成育医療センター研究所部長）

### 6. 新生児聴覚スクリーニングに関する研究

研究分担者 高田 哲（神戸大学大学院保健学研究科教授）

分担研究課題(1)

新しい新生児マススクリーニング体制の検討

研究分担者 山口清次（島根大学医学部小児科教授）

---

研究要旨

タンデムマス導入にともなって新生児マススクリーニング体制の整備に関する研究を行い、以下のような成果が得られた。

1. 新しいスクリーニング対象疾患（有機酸・脂肪酸代謝異常）の自然歴：発症後に診断された患者の発症時期は、有機酸代謝異常の方が早い傾向がみられた。タンデムマス・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よりも明らかに良好であった。タンデムマスで発見された 74 例のうち何らかの症状が出たのは 7 例で、新生児期発症は 4 例であった。新生児発症するような「最重症病型」の患者のスクリーニングについては別の視点からの検討が必要である。

2. 新しい患者の追跡体制：成育医療センターにサーバーをおいた「稀少疾患登録システム」も構築されつつあり、有効に機能することが期待される。

3. 診療支援体制：タンデムマス・スクリーニング導入にあたって整備すべき課題として以下のことがあげられた。GC/MS 検査、酵素活性測定、遺伝子検査など特殊検査の費用、治療薬カルニチン投与、あるいは在宅指導管理料などに対する医療保険収載等によるサポート、診療を支援するためのガイドブックやコンサルタント体制の整備、および家族に対する精神的支援などである。研究期間中に、研究班が協力して「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」（恩賜財団母子愛育会）および「タンデムマス Q&A」（研究班）を刊行した。

4. 確定診断支援体制：タンデムマス・スクリーニングで確定診断のためには GC/MS による有機酸分析、末梢血などを用いた酵素活性、遺伝子解析などが必要となる。本研究班で簡便な診断技術の開発を進め、症例数も増やしつつある。

5. タンデムマスの検査コストと検査施設の集約化：年間 3 万検体以上を検査した場合を想定すると、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の増分は、少なくとも 130 ～ 140 円程度と試算された。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。タンデムマス導入を機に、検査施設の集約化などにより、マススクリーニングの効率化を考慮すべきである。

6. マスクリーニングで発見された患者 QOL 向上に関する研究：フェニルケトン尿症患者の長期予後を調査したところ、食事療法がよく守られ良好な知能予後が得られていた。しかし食品の制限が厳しく QOL 改善のための新しい治療法開発が期待される。また、小児慢性特定疾患事業による医療補助が 20 才で切れ、特殊ミルクの費用が保険診療となるため、相当の費用負担が生じていることがわかった。マススクリーニングで発見された患児の保険加入に

ついて、保険会社を対象に質問したところ、返答のあった会社のほとんどが、対応は未定や検討課題としていた。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。

7. ムコ多糖症のスクリーニング技術の開発：血液ろ紙中のGAGをタンデムマス(LC/MS/MS)で測定する方法を開発し、一部でパイロットスタディを行った。これまでのところ患者は発見されていないが、既知の患者の検体や、酵素補充療法前後の検体の検査値が明らかに差がみられたことから、この方法はスクリーニングとしての有用性が期待される。しかし検査の時間、コスト、酵素補充療法のコストおよびの臨床効果の検証などの課題が残されている。

タンデムマス導入に向けて体制の整備に関する研究を行い、期間内に予定の成果は得られたと思われる。タンデムマス導入を機に、これまで立ち後れている特殊検査や治療に対する公的サポートを充実させ、また検査施設の集約化などスクリーニング体制を効率化する意義は大きい。

## 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）  
佐倉伸夫（重症心身障害児施設鈴が峰）  
但馬 剛（広島大学大学院小児科学）  
高柳正樹（千葉県こども病院）  
松原洋一（東北大学遺伝学）  
深尾敏幸（岐阜大学連合創薬医療情報研究科）  
坂本 修（東北大学小児病態学）  
大浦敏博（仙台市立病院小児科）  
福士 勝（札幌市衛生研究所）  
鈴木康之（岐阜大学医学教育センター）  
田中あけみ（大阪市立大学小児科）  
北川照男（東京都予防医学協会）  
新宅治夫（大阪市立大学小児科）  
大和田操（女子栄養大学）  
奥山虎之（国立成育医療センター遺伝科）  
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）  
折居忠夫（岐阜大学名誉教授）

### A. 研究目的

新生児マススクリーニングの新しい検査法としてタンデムマスが世界的に普及しつつある。タン

デムマスを導入すると対象疾患が著しく拡大するが、これらは小児疾患の中では稀少疾患であり、一般診療の場でなじみがうすい。新しいスクリーニングで効果的に障害発生予防をするためには、診療、診断のサポート体制が不可欠である。さらにタンデムマス導入を機にスクリーニングを効率的な体制にするために施設配置についても検討した。また現行のマススクリーニングで見つかった患者の長期的な効果を検討して事業の評価をする必要がある。こうした背景で、新しい新生児マススクリーニング体制の整備に関する研究を行った。

### B. 研究方法

#### 1) タンデムマス対象疾患の自然歴の調査

2001年以降2009年までの期間に、何らかの症状で発症して島根大学小児科で診断した有機酸・脂肪酸代謝異常症患者の発症形態、臨床経過を調査した。同じ期間にタンデムマス・スクリーニングで発見された患者の転帰を調査して、「発症後診断症例」と「発症前診断症例」の転帰を比較検討した。

#### 2) スクリーニング対象疾患の診療サポート体制の検討

タンデムマス・スクリーニングで発見される疾患は、稀少疾患である。一般小児科医等にもなじ