

みがやすい疾患もあるので、発見されたときの対応について指針作りを行った。

3) 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。

4) 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。

5) 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。

6) ムコ多糖症のスクリーニング技術開発

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。

C. 研究結果と考察

1) タンデムマス対象疾患の自然歴の調査

<平成 19 年度～ 21 年度>

①患者の自然歴：発症してから診断された症例で、予後が明らかな 152 症例（内訳：有機酸代謝異常症 108 症例、脂肪酸代謝異常症 44 症例）の発症時期、臨床経過を調べた。表 1 に示すように、新生児期（生後 1 ヶ月）に発症したのは、有機酸代謝異常の半数近く（46%）、脂肪酸代謝異常の 18%であった。すなわち発症時期は有機酸代謝異常の方が早い傾向がみられた。転帰は、有機酸代謝異常症では 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も 28%が死亡、20%が発達障害を残していた。

②タンデムマス・スクリーニングで発見された患者の臨床経過：同時期にタンデムマスによるマススクリーニングで発見された患者 74 例のうち、何らかの症状が出たのは 7 例（9%）であった。このほかに自閉傾向が 2 例ありこれを加えると 9 例（12%）であった。新生児期に発症した症例は 4 例であった。転帰のわかった症例 71 例のうち、死亡例は 3 例でいずれも新生児期発症であった。発達障害 4 例のうち新生児発症は 2 例であった。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。

表 1. 発症後に診断された患者の発症時期

代謝異常	～ 1m	1m ～ 1y	1y ～ 6y	6y ～
有機酸 N=108(%)	52 (46)	22 (20)	23 (21)	13 (12)
脂肪酸 N=44(%)	8 (18)	18 (41)	13 (30)	5 (10)

③考察：新しいマススクリーニングの効果を検証するためには、新しい対象疾患の自然歴を把握することが不可欠である。タンデムマス・スクリーニングで発見された有機酸・脂肪酸代謝異常症の患者 74 例のうち、何らかの症状が出たのは 7 例で、新生児期に発症した症例は 4 例であった。新生児期に発症するような「超重症病型」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。マススクリーニングの事業を評価するためには、患者の追跡が不可欠である。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。

2) 診療支援体制の検討

<平成 19 年度>

①タンデムマス・スクリーニングで発見された軽症例：経過とともに異常代謝産物が正常化する症例のあることが確認された。一過性異常と考えられる症例もあるので、診断時に注意する必要がある。

②患者の居住地区の「かかりつけ医」の重要性：

発見された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、かかりつけ医を確保することが望ましい。一般小児科医に対する代謝異常症の診療、治療法の啓発を進めてゆく必要がある。

<平成 20 年度>

③タンデムマススクリーニング陽性者への対応：パイロットスタディを通じて、陽性者に対する対応と課題として表 2 に示すような事項があげられた。すなわち、(a) タンデムマス・スクリーニングを支える検査、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) 酵素診断、遺伝子診断などにもサポートが必要である。(c) 代謝異常を専門としていない小児科医を対象とした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) 新生児期発症するような「最重症型」、あるいは無症状で検査値も自然に正常化するような「軽症型」の患者のスクリーニングの意義が一部で疑問視されている。タンデムマス・スクリーニングの意義を社会に正しく理解してもらうために、タンデムマスの対象疾患設定が必要である。(e) 稀少疾患であるが故に整備の遅れているカルニチンなどの薬剤の保険適応、また在宅指導管理料なども整備して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) 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。家族に対して、病気に対する正しい理解と同時に必要以上に不安感を与えないことも必要である。家族に対する精神的支援に配慮すべきである。

表 2. 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) 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 |

<平成 21 年度>

④タンデムマス検査の再検の注意点：脂肪酸代謝異常である VLCAD2 例の検査データを追跡したところ、1 例は血液ろ紙では検査 7 回中 5 回がカットオフ以下の値を示し、もう 1 例では検査 12 回中 7 回でカットオフ以下の値を示した。一方、血清の検査では症例 1 で 5 回中 5 回、症例 2 では 2 回中 2 回とも異常値を示した。再検または経過追跡する際、血液ろ紙のみならず血清分析が望ましいことが明らかになった。

⑤考察：タンデムマス対象疾患は、一般にとってもなじみがやすい。マススクリーニングで発見された時、診療現場で戸惑うことも考えられる。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より、平成 19 年度)、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。今後さらに家族向け、小児科医師向けなどのガイドライン、マニュアルなどの充実が必要である。

3) 確定診断支援の検討

<平成 19 年度>

① HPLC による酵素診断：タンデムマスで陽性となった症例数 43 例のうち 35 例を確定診断した。8 例は 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β酸化能評価：全身性カルニチン欠乏症以外は特徴的なプロファイルを示すことが明らかになった。グルタル酸尿症 2 型 (GA2) の線維芽細胞を用いて、重症度評価する方法を考案した。

③新しいスクリーニング対象 22 疾患の genotype/phenotype correlation を検討する体制について：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 およびオートシークエンサー 2台があれば十分対応可能な仕事量と推定された。

④稀少疾患の遺伝子診断体制：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（オーファンネット・ジャパン）が構築された。

<平成 20 年度>

⑤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：末梢リンパ球と HPLC を用いる方法を開発し、プロピオン酸血症 3 例、イソ吉草酸血症 1 例、MCAD 欠損症 3 例を確定診断した。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。

⑥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検討し 3 例ともに酵素診断可能な事を確認した。

⑦ミトコンドリア三頭酵素（MTP）欠損症の遺伝子診断：本症は、日本人では少なくとも 5 例が診断されている。新たに 3 症例の遺伝子解析を行い、日本人で見ついている症例はすべてβサブユニット欠損症であった。

⑧CPT1 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。

<平成 21 年度>

⑨酵素診断によるサポート：スクリーニングで MSUD の疑われた 7 例を検査して 3 例を酵素活性測定によって確定診断した。本研究期間中にタンデムマス陽性例 53 例をリンパ球と HPLC を用いる酵素活性系で検査して 36 例を確定診断した。

⑩メチルマロン酸血症の呼吸鎖複合体活性：2 例で検討した。症例 1 の肝臓では呼吸鎖複合体 I、

III、IV の低下が認められた。症例 2 の腎臓においては呼吸鎖複合体 I の活性低下が認められた。また 2 症例ともに、呼吸鎖複合体 I は両方の臓器で著明な低下がみられた。メチルマロン酸血症と高乳酸血症には関連があると思われる。

⑪稀少遺伝性疾患の遺伝子検査ネットワーク「オーファンネットジャパン」の構築：36 種類の遺伝子検査提供体制を整えた。タンデムマス・スクリーニング対象疾患は 9 種類であるが、これまでに 14 例の遺伝子診断が行われた。

⑫遺伝子診断におけるピットフォールの検討：βケトチオラーゼ欠損症、ミトコンドリア三頭酵素欠損症の遺伝子解析を通じて、エクソン内の点変異でもエクソンスキップの起こること、アミノ酸を変えない変異でも欠失、挿入が起こりうること、イントロン内の点変異でも挿入の起こるメカニズムを明らかにした。

⑬新生児期に発見されたイソ吉草酸血症 3 例の遺伝子解析：3 例において 6 種の変異を検出した。韓国とタイで比較的高頻度に認められるといわれる c.457-3_2CA>GG は検出されなかった。

⑭考察：タンデムマス・スクリーニングで異常が発見された時、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が、本研究班で技術開発を進め、症例数も増やしつつある。一方これらの検査は、現在のところごく一部の研究期間のボランティアに頼っている状態である。保険診療などによってサポートする必要がある。

4) タンデムマス導入に向けた検査施設と体制の検討

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。

<平成 19 年度>

①タンデムマス導入に向けた必要な手続きと連携：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。

<平成 20 年度>

②新しい新生児マス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。

③タンデムマス導入のコスト：年間 3 万検体以上を処理した場合を想定して試算した。表 3 に示すように、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。

表 3. タンデムマス導入後のコストの試算

		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

単位は円。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。富士ら⁸⁾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。

<平成 21 年度>

④タンデムマス・スクリーニング検査施設の配置に関する検討：タンデムマス検査を外部に委託する場合、年間検査数が年間 5 万検体以上実施可能な検査施設に委託すれば理論的には 1 検体で

600 円程度の増額で可能であるが、この場合には検査結果を迅速に提供するため採血用ろ紙の様式の変更と、ろ紙血液検体の送付システムの変更が必要である。タンデムマス検査施設の適正配置などによって大きなコストの増加なく、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。

⑤考察：新生児マススクリーニングが 1977 年に開始されて以来 32 年が経過したが、少子化、財政の問題、新しい検査、治療技術の開発など取り巻く環境が変化している。タンデムマス導入を機に、検査施設を集約するなどして、効率的に母子保健サービスを向上させる必要がある。

5) 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

<平成 19 年度>

①フェニルケトン尿症患者の予後：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。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で見つかった患児の保険加入：保険会社に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。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。

<平成 20 年度>

③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

④マス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：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わなければならない。

＜平成21年度＞

⑤BH4反応性高フェニルアラニン血症（HPA）の食品使用数と栄養素摂取量：1日に摂取する普通食品のうちたんぱく食品を除く平均食品数はPKU群で13.0品に比べ、HPA群が23.8品と有意差に多かった（ $p = 0.001, 0.003$ ）。BH4反応性の場合、食品選択の自由度が増し、保護者・患児ともに食事のQOLが向上するが、カルシウム不足に傾く可能性があるなど栄養素の摂取バランスを維持していく必要がある。

⑥PKU患者およびHPA患者のPhe濃度と食事摂取状況の調査：16歳以上の患者25例（PKU16例；HPA9例）を対象に調査した。PKU患者のPhe

摂取量は、健常児の摂取量の約1/5～1/4と有意に少なかった。Phe除去乳などによるたんぱく質代替物の摂取比率は63～83%であった。乳幼児では、Phe除去アミノ酸末を窒素源とする治療乳、学童期以降では低Pheペプチドを併用する例が多かった。

⑦考察：これまでの新生児マススクリーニングで発見されたPKU患者を中心に長期予後、生活上の問題を検討した。ほとんどの症例が食事指導をよく守り、知能は正常でありマススクリーニングの長期的な効果が証明された。しかし食品の種類は限られQOLは必ずしも良いとはいえなかった。一方BH4反応性の病型では、食品の種類も多くなりQOLも向上する。患者家族のQOL向上のために、新しい治療法開発が望まれる。さらに保険加入の問題については、保険会社に加入条件を明確に提示するよう依頼してゆく必要がある。

6) ムコ多糖症のスクリーニング技術開発

＜平成19年度＞

①ムコ多糖症スクリーニングの実施における問題点：最近ムコ多糖症I型、II型について酵素治療が承認され治療が行われるようになった。スクリーニング実施については現時点ではいくつかの問題がある。(a)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。(b)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。

②ムコ多糖症患者数：過去20数年間の経験によると、ムコ多糖症の尿による診断成績は441症例で、酵素診断数は403例であった。酵素診断数は337症例であったが、(1982年～2000年の19年間)病型別内訳は、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。2003～2007年に民間検査会社で行なった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。

③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：蓄積物質である各種グリコサミノグリカン（GAG）の測定値を検討した。タンデムマス法により、血液ろ紙中のデルマトン硫酸（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。

④人工基質を用いた酵素活性測定によるスクリーニング法：Chamoles らの方法を用いて、MPS I 型（Hurler・Scheie 症候群）および GSD II 型（Pompe 病）を対象として、乾燥濾紙血で精度を検討した。この方法が早期発見・スクリーニング法として有用なことを確認した。

⑤酵素補充療法の治療効果：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 TM）が国内承認された。37 才女性患者に投与し臨床的改善を認めた。

<平成 20 年度>

⑥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の検討：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。

⑦ムコ多糖症患者・家族の意識調査：新生児マス・スクリーニングについて、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。

⑧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/MS を用

いたスクリーニング法を用いたパイロット研究を行うために、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。

⑨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。

<平成 21 年度>

⑩タンデムマス（LC/MS/MS）による MPS スクリーニングのパイロット研究：2008 年 4 月以降、パイロット研究を行ってきたが、これまでのところ新生児マススクリーニングで MPS は発見されていない。3 例の患者検体では陽性を示すことを確認し、MPS II 型患者に対する酵素補充療法開始前と 3 週間後の検体を測定して治療開始後のろ紙血中の GAG（KS を除く）の低下を証明した。これによりこの方法の有用性が確かめられた。本法は被験者に対する侵襲も少なく、これまで困難であった MPS の早期発見の一助となると思われる。さらに治療効果判定などにも使用できる可能性がある。

⑪ムコ多糖症患者の身体発育：ムコ多糖症 II 型（MPS-II）患者 46 名の調査の結果、身長は新生児期から 6 才ころまでは正常より高く、6 才ころを境に逆転し低身長となる。体重は、新生児期から 6 歳を過ぎても正常より大きい傾向がみられた。

⑫血液ろ紙を用いたライソゾーム病のマススクリーニングの試み：大阪市立大学で出生し家族の

了解の得られた新生児の血液ろ紙を、東京都予防協会で Chamoles らの方法で、MPS-I 型と II 型、およびポンペ病を対象にマススクリーニングの試験研究を行った。2ヶ月間に67例を検査したところポンペ病3例に再検を必要とすると判定されたが真性の患者は発見されていない。

⑬考察：本研究班の新しいマススクリーニング技術開発として、血液ろ紙とタンデムマスによるムコ多糖症のマススクリーニング検査法を開発した。これは世界に先駆けた成果である。酵素補充療法が実用的になりつつあるタイミングでマススクリーニング技術開発の持つ意味は大きい。しかし検査時間、検査コスト、酵素補充療法のコストおよび臨床効果の検証などの課題が残されている。

D. 結論

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。新しい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で発見された患者の転帰を調査し、マススクリーニングによって発症前に発見する意義が明らかになった。また今後の課題として、スクリーニングで発見される「最重症型」や「軽症型」などの病型について経過を詳細に検討し、「スクリーニング対象疾患」を設定する必要がある。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、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トも考慮してゆかなければならない。小児の病気は治療よりも予防が大切といわれる。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。

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

分担研究課題(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）

研究要旨

平成 19 年度から平成 21 年度におけるわが国におけるタンデムマス・スクリーニングの有用性を実証するための試験研究は、それまでの準備段階での分析方法の検討などを踏まえ、福井大学、島根大学、及び札幌市・東京都・大阪府・九州地区の現行マススクリーニング実施機関で大規模に実施され、更に大阪市のマススクリーニング実施機関などの参加を得て、実施地域も拡大された。スクリーニングされた新生児数は、平成 19 年の 17.3 万人から漸増し、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。この間に発見された患者数も、平成 19 年の 18 人から平成 21 年の 27 人と増加していき、3 年間で 73 人となり、対象疾患患児の頻度は約 1/8,300 新生児と計算された。これにより、わが国での試験研究開始以来に発見された患者の頻度は、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。脂肪酸酸化異常症全体の頻度は 1/33,500 であり、新生児期発症の重症型グルタル酸尿症 2 型 1 症例以外は、早期発見・治療により順調に成長発達しており、試験研究地域外で未診断の脂肪酸酸化異常症患児の突然死が経験される中、乳児突然死予防の観点からも有意義なスクリーニングと考えられた。

検査法に関しては、非誘導体化による分析法に適した新しい内部標準キットの供給が開始され、また我が国で合成され glutarylcarnitine 及び 3-OH-isovalerylcarnitine 標品を用いて、新生児スクリーニング研究開発センターからタンデムマス・スクリーニング用標準濾紙血の供給が開始され、精度管理が向上した。対象疾患についても暫定的に見直しが行われ、それぞれの対象疾患スクリーニング指標のカットオフ値の標準化に向けた取り組みを踏まえ、タンデムマス・スクリーニングの全国展開の基礎が出来たと考えられた。

研究協力者

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）
菊池信行（横浜市立大学附属市民総合医療センター小児科）
稲岡一考（大阪府母子保健総合医療センター）
岡野善行（大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学）
小林弘典（島根大学医学部小児科）
猪口隆洋（久留米大学医学部 GC/MS 医学応用研究施設）
田崎隆二（財団法人化学及血清療法研究所）

ニング（タンデムマス・スクリーニング）は、乳幼児突然死に関連した先天代謝異常症を主な対象として世界的に実施されている。欧米では、乳幼児突然死症候群の約 5% は先天代謝異常症との報告があり、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。

しかしながら、これまでの我々の試験研究結果からすると、これらの欧米での知見は人種差のためか必ずしもわが国には当てはまらなかった。また、検査施設間でのスクリーニング方法の標準化や精度管理に関してもまだ改善すべき点が残されていた。

A. 研究目的

タンデム質量分析法による新生児マススクリー

このような状況を踏まえ、この分担研究の目的

を以下の4項目とした。

(1) 複数のスクリーニング検査機関における検査法の改良と精度管理を行い、疑陽性頻度や見逃し例を調査し、改善を図る。

(2) スクリーニング陽性者に対する精密検査システムと発見患者に対する医療支援体制を検討する。

(3) 発見患者の分析により、わが国における対象疾患の頻度や、発見患者に対する新生児期からの早期治療の効果を検討する。

(4) スクリーニング規模と経済的問題点を検討する。

B. 研究方法

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）に設置されているタンデム質量分析計を用いて試験研究が行われた。対象は試験研究について同意の得られた新生児濾紙血である。福井大学、大阪府母子保健総合医療センター、大阪市環境保健協会では非誘導体化試料を分析し、その他の施設では誘導体化試料を分析した。

検査用の内部標準として、当初は、福井大学では自家調整のもの、その他の施設では Cambridge Isotope Laboratories (CIL) 社の標準キット A・B が使用された。平成20年から同社から標識 glutaryl carnitine や標識 3-hydroxyisovaleryl carnitine などを追加した新内部標準キットが提供され、東京都予防医学協会、大阪府母子保健総合医療センター、大阪市環境保健協会、島根大学で、その非誘導体化分析における有用性について検討が行われた。平成21年からは新キットが継続的に提供され、主として大阪市環境保健協会で使用され、また新生児スクリーニング研究開発センターにおいても精度管理用濾紙血の検定に使用された。

平成21年度には、名古屋市立大学大学院薬学研究科の前田康博博士により glutaryl carnitine 及び 3-OH-isovaleryl carnitine 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作成に使用された。この精度管理用濾紙血は上記検査機関に配布され、精度管理に試用され

た。

福井大学では、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) 濃度測定の意味について検討が行われた。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) 濃度測定法の開発を行い、その有用性について検討した。更に、シトリン欠損症スクリーニングにおけるシトルリン濃度 ($> 38\text{nmol/ml}$) とシトルリン/セリン比 ($\text{Cit/Ser} > 0.24$) の指標の有用性や、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が行われた。

C. 研究結果

1. スクリーニング集計と患者発見頻度

表に示したように、スクリーニングされた新生児数は、平成19年の17.3万人から漸増し、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。この間に発見された患者数も、平成19年の18人から平成21年の27人と増加していき、3年間で73人となり、対象疾患患児の頻度は約1/8,300 新生児と計算された。これにより、わが国での試験研究開始以来に発見された患者の頻度は、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。図に示したように、患者発見頻度は地域差が大きく、平成20年まで少なかった大阪府・市で著しく上昇していた他、東京都、宮城県での発見頻度も高かった。

2. 発見患者の疾患別の重症度と予後

発見された患者の予後については、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型患者が早期治療によっても乳児期に死亡した以外、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順調に成長発達が見られている。

有機酸代謝異常症では、プロピオン酸血症については、わが国で頻度の高い PCCB 遺伝子 Y435C 変異を持つ軽症型が多く、ほぼ正常発達が見られており、平成20年に診断された新生児期発症型患者でも早期治療により予後良好である。

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、乳児期死亡例2例、中枢神経障害あり2例であったが、平成21年の発見患者4例ではビタミンB12反応型や軽症例が多かった。このうち1例が濾紙血中MMA測定により迅速に診断され、早期のB12治療により濾紙血中MMA濃度の低下が見られた。

平成20年に濾紙血中イソバレリルグリシン濃度測定により発見された重症型イソ吉草酸血症は、早期治療によりその後も急性発症無く順調に成長発達がみられている。平成21年に発見された新生児発症型患児については、転院等のタイミングでスクリーニングが遅れ高アンモニア血症を発症したため、中枢神経予後が懸念される。グルタル酸尿症1型は、平成20年に発見された症例も含め、4例とも早期治療開始により順調に生育しているが、重症型で摂食障害が見られている。3-メチルクロトニルCoAカルボキシラーゼ(3MCC)欠損症では、カルニチン投与と治療用ミルク使用により順調に発育している。

アミノ酸代謝異常症では、シトルリン血症I型患者の1例は新生児期発症の重症型であったが、スクリーニング結果が迅速に伝達され迅速な治療により症状の改善が得られている。徳島県で発見された1例はシトルリン濃度が120-130nmol/mlで、アンモニア上昇はなく無症状で経過している。

表の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、3人の無症状の母親が3MCC欠損症と診断されている。

3. 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やC5OHの測定値に解離が見られ、また、一部のアシルカルニチンでも期待値との解離が見られた。

4. カットオフ値、二次検査や精密検査の検討

福井大学での二次検査法開発について、ろ紙血中IVG分析では、重症度に応じて低カルニチン血症が新生児期より明らかであり、C5アシルカルニチン濃度はそれほど上昇していなかった一方、IVG濃度は重症例での上昇が著明であった。

ろ紙血中MMA濃度測定では、保存されていた

メチルマロン酸血症患者検体での濃度は24-252nmol/mlであり、健常対照者での濃度(0.34±0.11nmol/ml)とは明らかな差が見られた。平成21年度に発見されたビタミンB12反応型メチルマロン酸血症患者検体でも著しい上昇が確認できた。

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を採用し、血清での直接精密検査によりCPT2欠損症患者が発見された。

末梢リンパ球を用いた脂肪酸酸化能試験が精密検査として実施され、CPT2欠損症やVLCAD欠損症の診断の確定が可能であった。

D. 考察

1. 対象疾患の選択

分析新生児数が100万人となったとはいえ、試験研究地域が特に西日本に偏っており、これまで1例も見つかっていないタンデムマス・スクリーニング対象疾患について、重要性を否定できるものではない。タンデムマス・スクリーニングは網羅的検査法によっているので、対象疾患の増減によって検査費用が変わることはないからである。即ち、対象疾患としての適合性は、スクリーニング精度と発見患者への医療介入効果において判断されるべきである。

これまでわが国のスクリーニングで発見されていない3-ケトチオラーゼ欠損症については、既診断例の検査値から、特に軽症例では試験研究でのスクリーニング指標では新生児期に見いだされないであろうことが指摘されているので、スクリーニング精度から適合性が低いと言える。MSUDに関しても、軽症型は新生児期にスクリーニング指標が正常範囲に留まることが指摘されている。高アルギニン血症についても、新生児期ろ紙血中アルギニン濃度は上昇していない例の存在が指摘されており、更に治療効果についても疑問が出されている。高チロシン血症1型は、頻度が高い欧米での経験から、この試験研究で試みられているチロシン濃度上昇(200nmol/ml以上)例に対してサクシニルアセトン濃度を測定する方法では一定の割合で見逃し例が存在するとされている。

シトルリン欠損症は、遺伝子解析による保因者検索によると疾患頻度は1/17,000と計算されているが、本スクリーニングでの発見頻度は1/74, 3.0で

しかない。シトリン欠損症の多くは新生児期に生化学的な異常を呈していないことが想像され、その中で1/43,000程度の率で乳児期早期にNICCDとして発症していると想定される。本症では、しかしながら、鋭敏な指標によりスクリーニングし発症を予め察知し発症時の適切で迅速な治療に結びつけることが期待されるので、対象疾患に含めておくことの意義はあると考えられる。

また、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ(CPT)-2欠損症/トランスロカーゼ(CT)欠損症についても、長鎖アシルカルニチンそのものの値を指標にした場合には見逃しが一定程度存在する。しかしながら、本年発見された患者において、(C16+C18:1)/C2の指標がこうした見逃しを少なくする上で有用であることが判明した。今後このような比を指標値として検討し、さらにスクリーニング精度を上げることが出来れば適切な対象疾患となると考えられた。

一方、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルル CoA リアーゼ欠損症は希ではあるものの、新生児期にCSOHアシルカルニチン値によりスクリーニング可能であり、低血糖発作による突然死を防ぐことで治療効果もあげられる。また、マトリックス水酸化酵素(HAD:以前のSCHAD)欠損症も希ではあるが、高インスリン血症に対する治療効果が期待できる。

グルタル酸尿症2型は、重症例での治療効果が少ないと考えられるが、重症型以外ではB2治療や他の脂肪酸酸化異常症と同様の治療の効果が期待されるので、対象疾患として残す意義はあると考えられる。

2. 軽症例に対する対応

わが国の試験研究ではプロピオン酸血症を中心に軽症例が発見され、遺伝子解析による診断が重要であることが判明している。平成21年に発見されたシトルリン血症1型の軽症例と考えられる新生児についても遺伝子解析での診断が必要であり、精密検査体制の整備が課題である。

3MCC欠損症においても、患者の多くは軽症例と考えられ、新生児期乳児期の急性発症の可能性について適切な対応が求められるものの、長期的な神経学的な予後は良いと考えられ、実際、無症状の母親がスクリーニングの中で発見されている。新生児のスクリーニング検査で母親の疾患が発見

されることは、例えば母親の自己免疫性甲状腺機能低下症においても経験されてきていることであり、母親への適切な対応が必要である。この場合、無症状の母親の疾患について、いわゆる“病気”という説明は適切でなく、“体質”などの環境条件によっては症状が出てくる可能性がある状況としての説明が必要であろう。

即ち、タンデムマス・スクリーニング受検の説明文の中に、このような母親の疾患あるいは体質に関する記述が必要と考えられた。そうでなければ、敢えて母親の検査は実施しないとの規定を定める必要も検討しなければならない。

3. 精密検査法の検討

タンデムマス・スクリーニングで見いだされた患者の精密検査体制については、福井大学で検討されている初回濾紙血を分析対象とした二次検査法を含め、迅速な確定診断と適切な治療の開始のため、酵素活性測定や遺伝子解析を利用できる体制にしておかなければならない。広島大学小児科では末梢リンパ球とHPLCを用いた酵素活性測定が実施されている。福井大学では、酵素活性測定が困難な脂肪酸酸化異常症の簡易診断法として、末梢リンパ球脂肪酸酸化能試験が開発された。遺伝子解析についても、東北大学のオーファンネットワークジャパンが利用可能である。

E. 結論

タンデムマス・スクリーニング実施体制としては、精度管理体制が整備されてきており、二次検査法の開発などにより再採血の負担も減り、精密検査や早期治療の体制が築かれつつある。更に試験研究への参加を募り規模を拡大していくことで、全国規模の新生児マススクリーニングにして行くべきと考えられた。

F. 研究発表

別掲載

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

分担研究課題(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）

研究要旨

平成 19 年 4 月より日本公衆衛生協会・新生児スクリーニング研究開発センターと国立成育医療センターが、新生児マススクリーニングに関する共同研究を開始することになったことを基盤として、タンデムマスを導入した新しい新生児マススクリーニングの実現可能性を高めるための調査研究を 3 年間にわたって行った。主に 1) 現行精度管理体制の整備、強化、2) タンデムマススクリーニングに関する研究をそれぞれ以下のごとく行った。1) については、現行スクリーニング体制の実情調査、システム全体の精度保証のためのブラインドサンプル導入、採血機関の実情調査、先天性代謝異常等検査実施要綱に関する記述的分析、検査後の乾燥血液濾紙（濾紙血）の保管と目的外使用に関する意識調査、濾紙血の利用説明と同意書の標準化にむけての調査及び先天性甲状腺機能低下症の新規ガイドライン作成の検討、2) については、パイロット研究でのタンデムマススクリーニングにおける精度の実情調査、国産管理検体などの作成を行った。現行新生児マススクリーニングの質的向上には、ブラインドサンプル導入の全国展開、実施要綱や説明と同意書の標準化が必要であると考えられた。タンデムマススクリーニングの精度管理には、米国疾病予防管理センター（CDC）の精度管理検体と新生児スクリーニング研究開発センターで作製中の精度管理検体を利用可能なことが明らかとなった。先天性甲状腺機能低下症の新規ガイドラインについては、日本小児内分泌学会で関連ガイドライン作成の標準化が検討されていることから、その動向も注視することとした。

研究協力者

鈴木恵美子（日本公衆衛生協会）
竹原健二（国立成育医療センター研究所リサーチレジデント）
加藤忠明（国立成育医療センター研究所部長）
鈴木智恵子（久留米大学小児科）
芳野 信（久留米大学小児科教授）
渡辺倫子（日本公衆衛生協会）
花井潤師（札幌市衛生研究所係長）
福士 勝（札幌市衛生研究所課長）
小田切正昭（さいたま市健康科学研究センター）
石山洋（元静岡県予防医学協会）
河地 豊（愛知県健康づくり振興事業団）
望月孝一（埼玉県小児医療センター）
九曜雅子（富山県衛生研究所）
安片恭子（ちば県民保健予防財団）
南谷幹史（帝京大学ちば総合医療センター小児

科）

杉原茂孝（東京女子医科大学東医療センター小児科教授）
猪股弘明（いのまたこどもクリニック院長）

A. 研究背景

わが国の新生児マススクリーニング（MS）が昭和 52 年（1977 年）に公費により全国一斉に開始されて以来、30 年が経過し、その間、精度管理体制は様々に変更されてきた（表 1）。

一方、現行の先天性代謝異常症等検査事業は事業主体が都道府県・指定都市であり、平成 13 年の事業費の一般財源化に伴い、委託先が県外の検査機関となる例（福井県、高知県等）が増加するなど、本来、わが国のどの地域で生まれた新生児であっても、標準的なレベルの MS を受けられる権利が保証されるべきであること、すなわち MS の

均てん化が図られているかどうか、必ずしも明らかではなくなっている。

このような状況下での方策として、全国的に同じシステムで行われている外部精度管理体制を維持することでMSの均てん化を図ることとし、精度管理体制の継続性を担保するために、国立成育医療センターと日本公衆衛生協会が「新生児マススクリーニングに関する共同研究契約」を結び、平成19年4月より「新生児スクリーニング研究開発センター（NSセンター）」が国立成育医療センター内で業務を開始した。

そこで、平成19年度から日本公衆衛生協会・新生児スクリーニング研究開発センターと国立成育医療センターによる共同研究として、ブラインドサンプル導入による現行の新生児マススクリーニングの質的向上およびタンデムマススクリーニングにおける精度管理体制の確立を検討してきた。

平成21年度は現行精度管理体制の役割として、新生児マススクリーニング全体の精度保証を行うための前提条件となる、先天性代謝異常等検査実施要綱の標準化と濾紙血の利用説明と同意書の標準化にむけての調査を新たに行った。

またタンデムマススクリーニングの精度管理体制の確立のために、米国疾病予防管理センター（CDC）の精度管理検体と新生児スクリーニング研究開発センターで作製中の精度管理検体について、利用可能かどうか検討を加えた。

B. 研究方法

1) 現行新生児マススクリーニング・システム全体の精度保証

(1) ブラインドサンプル導入

平成17年9月からのパイロット研究と同様の方法を継続。日本産婦人科医会代表（横浜市立大学大学院、平原史樹教授）との協議によりパイロット研究の了解を得て実施。現行の外部精度管理評価とは全く切り離す。協力医療機関から一般新生児検体と区別つかない「ブラインドサンプル」を、一般検体と一緒にスクリーニング検査施設に送付し、正常異常の判定と測定値、受付から報告までの情報を集約（実施は2～3回/年）。

(2) 先天性代謝異常等検査実施要綱に関する記述的分析

スクリーニング実施主体の都道府県・政令市等

に、各自治体が作成した先天性代謝異常等検査実施要綱などの関連資料提供を依頼。平成20年10月から開始し、最終的に64自治体中63自治体から関連資料を収集。

全資料を読み込み、スクリーニングに関わる195項目を抽出。その中から研究協力者3名が重複項目などを除外して180項目に絞った。さらに180項目から、平成12年に国（厚生省）から各自治体に通知された実施要綱等に記載されていた33項目を抜き出し、各自治体の資料に記載されているかを調査して記載率を算出した。

(3) 濾紙血の利用説明と同意書の標準化にむけての調査

平成21年8、9月の時点で、タンデムマススクリーニングを試験運用または導入している18施設から、「説明書と同意書」の提供を受け、その記載項目を分析した。

2) タンデムマススクリーニングにおける精度管理方法の検討

(1) 自家製の精度管理検体作成

新生児スクリーニング研究開発センターにおいて、アシルカルニチン12種類（C0, C2, C3, C4, C5, C5DC, C6, C8, Cc10, C12, C14, C16）、アミノ酸（Phe, Leu, Ileu, Met, Cit）を加えた検体作成し、タンデムマススクリーニング実施9施設（パイロット研究を含む）およびパイロット研究実施3大学で測定した。

また平成20年8月12日に作製した検体を、-20℃で400日間保存した検体についても測定した。

アミノ酸検体については、通常の外部精度管理検体についても、タンデムマスで測定した。

(2) 米国疾病予防管理センター（CDC）の精度管理検体

札幌市衛生研究所において、通常の新生児マススクリーニング検体、CDCからの精度管理プログラム用検体（4濃度、年2回）、タンデムマス安定同位体内標物質について、測定値を解析した。

(3) さいたま市健康科学研究センターでは、別個に前述の自家製精度管理検体とCDCからの管理検体を測定して、タンデムマスの測定条件など検討した。

内部標準物質は、CIL（Cambridge Isotope Laboratories）社から販売されているNSK-Bキット（B）ならびにNSK-B-OPキット（BO）を用いた。

C. 研究結果

1) 現行新生児マススクリーニング・システム全体の精度保証

(1) ブラインドサンプル導入

平成 17 年に 2 施設で開始し、平成 21 年度には 4 施設が新たに参加して 13 施設となった。

平成 21 年 7 月までに 12 施設に対し 67 検体を送付し、見逃しは平成 20 年 3 月の 1 件のみで、それ以降は問題なく実施されている。

検体受領から結果報告までの日数の最頻値は、平成 20 年度の通常検体の 8 日に対し、ブラインドサンプル（異常値）では 5 日、正常値では 13 日であった。

(2) 先天性代謝異常等検査実施要綱に関する記述的分析

受検手続きや採血時に関する項目では、保護者への検査説明や、ろ紙などの管理、採血に適した日齢、検体の送付方法などの項目が記載されている自治体の割合は 80～90%であった。それに比べ、ろ紙への血液の塗布方法や採血の際に考慮すべき、哺乳不良のものといった事項が記載されていた自治体は 60～70%と低い値を示した。

検査方法や対象疾患に関する項目、検査に関連する費用やそれぞれの対象疾患の測定方法などの項目は、95%以上の自治体で記載されていたが、精密検査を受けるために医療機関を紹介することなどの迅速な対応をとることについて、記載している自治体は約 70%にとどまった。患者台帳の作成、外部精度管理の実施については、それぞれ 48%、49%であった。

事業の目的や検査対象者、検査機関など施設に関する定義、事業の広報や普及活動については 73～94%の自治体で記載されていた。一方、関係機関の役割や検査機関として満たしておくべき事項、里帰り出産など対象者の移動への対応などについては、10～20%台であった。

(3) 濾紙血の利用説明と同意書の標準化にむけての調査

資料提供を依頼した 18 施設のうち 11 施設から資料の提供を受けた。

入手できた資料の少なくとも 1 資料で記載されている以下の 10 項目についてその内容を分析した。

1) 現行 6 疾患に関する説明：11 資料の全てで記載されている。

2) 現行 6 疾患以外（その他）の疾患：対象疾患名を具体的に記載 (N=6)、対象疾患群名称(有機酸、脂肪酸代謝異常、ファブリー病など)のみ (N=5)

3) 新しい検査法に関する説明：‘タンデムマス’という具体的表記 (N=6)、それ以外 (N=5)

4) 個人情報の保護：全ての資料に記載あり

5) 検査費用に関する説明：全資料で記載あり

6) NBS のシステムに関する説明：システム全体に関する説明 (N=1)、検査施設に関する説明 (N=3)、記載なし (N=6)

7) 検査済み濾紙血の保管：保管期間明示 (N=2、5 年、10 年)、研究上必要なときに保管するとの記載 (N=1)、記載なし (N=8)

8) 検査申込書及び同意書：全資料で収載 (N=11)

9) 同意の撤回：撤回書あり (N=3)、撤回に関する説明のみあり (N=2)、撤回に関する記載なし (N=6)

10) 検査に関する Q&A：あり (N=4)、なし (N=7)

2) タンデムマススクリーニングにおける精度管理方法の検討

(1) 自家製の精度管理検体作成

作製した検体を 12 施設に送付し、測定を行った。複数検体の測定値/目標値%は、各施設 n=5 で 2 回測定し、-26%～+41%、n=5 の 1 回測定で -30%～+48%、-31%～+57%の範囲であった。400 日間保存した検体の測定結果は、Cit, Tyr は作製直後、100 日間保存の測定値より約 15nmol/ml 低下し、C14 は 15nmol/ml 上昇した。C0, C2, C6, C10, C12, C16 は変化がなかった。

アミノ酸値は、HPLC 法とタンデムマス法の各施設測定平均の差は、Phe0.58～0mg/dl (平均 0.26mg/dl)、Met0.16～0mg/dl (平均 0.06mg/dl) であり、一定の範囲で推移している。

(2) 米国疾病予防管理センター (CDC) の精度管理検体

精度管理指標は新生児初回検体の平均値、CDC の QC 検体、内標物質ピーク高の平均値などを用いたが、検体の測定結果のばらつき、内部標準試料による感度のばらつき、さらに、CDC の QC 試料による絶対値の信頼性とばらつきを確認することができた。

(3) さいたま市健康科学研究センター

内部標準物質との比較をすると、誘導体化法では、C5DCにおいてB:0.20, BO:0.46, C12においてB:1.54, BO:2.30で測定値の差が大きかった。一方で、その他の物質はほぼ同じ数値で、±14%以内だった。

誘導体化法と非誘導体化法を比較すると、BおよびBOにおいて、誘導体化法が非誘導体化法に比較して低い数値を示した物質は、C2, C8, C10だった。誘導体化法が非誘導体化法に比較して高い数値を示した物質は、C0, C3, C4, C5, C6, C12, C14, C16だった。

D. 考察

平成17年から開始されたブランドサンプル導入は、徐々に参加施設が増加し、平成21年には46施設中13施設となっている。平成21年中は見逃しはなく、各地域でのスクリーニング体制や実施要綱の見直しにつながるなど、スクリーニング全体の精度保証という観点から有用と考えられた。

各自治体の先天性代謝異常等検査実施要綱などの関連資料に記載されている項目は、平成20年段階での厚生省通知内の項目だけをとっても、記載率にばらつきがあった。今後は全資料から抽出された180項目について掲載率を調査し、先天性代謝異常等検査実施要綱の標準化を図ることが重要であると考えられた。

説明書、同意書については、いずれの資料も現行検査の6疾患に関する説明、検査費用、個人情報に関する説明は収載されていた。新しい検査法の対象疾患の記載については資料毎に多様であった。また、検査済み濾紙血の長期保存については明示されていない例が多かった。

こうしたことから、タンデムマス等新しい検査法、新しい対象疾患の導入を契機に、先天性代謝異常等検査実施要綱とともに、説明書、同意書の標準化する良い機会と考えられた。

タンデムマススクリーニングの精度管理には、米国疾病予防管理センター(CDC)の精度管理検体と新生児スクリーニング研究開発センターで作製中の精度管理検体ともに、大きな問題無く測定は可能であった。

今後は適切なカットオフ値の設定など、臨床現場との連携による、外部精度管理の運用体制の検討が必要と考えられた。

平成19、20年度に行った採血機関の実情調査については、平成21年度は追加調査は行わなかった。

また平成20年度に開始した、先天性甲状腺機能低下症の新規ガイドラインについては、日本小児内分泌学会で関連ガイドライン作成の標準化が検討されていることから、その動向も注視することとした。

E. 結論

現行新生児マススクリーニングの質的向上には、ブラインドサンプル導入の全国展開、実施要綱や説明と同意書の標準化が必要であると考えられた。タンデムマススクリーニングの精度管理には、米国疾病予防管理センター(CDC)の精度管理検体と新生児スクリーニング研究開発センターで作製中の精度管理検体を利用可能なことが明らかとなった。先天性甲状腺機能低下症の新規ガイドラインについては、日本小児内分泌学会で関連ガイドライン作成の標準化が検討されていることから、その動向も注視することとした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujii C, Sato Y, Harada S, Kakee N, Gu Y-H, Kato T, Shintaku H, Owada M, Hirahara F, Umehashi H, Yoshino M. Extended use and long-term storage of newborn screening blood spots in Japan. *Pediatr Int*, doi 10.1111/j.1442-200X.2010.03018.x

2. 学会発表

- 1) 原田正平：内分泌疾患スクリーニングから学んだことー精度管理と情報管理ー。第34回日本マススクリーニング学会。千葉市，2007年9月
- 2) 渡辺倫子、他：日本における新生児スクリーニング精度管理とスクリーニングシステムの新たな展開。第34回日本マス・スクリーニング学会。千葉市，2007年9月
- 3) 渡辺倫子、鈴木恵美子、原田正平、加藤忠明、松井陽、福士勝、鈴木健、山上祐次、小田切正昭、

安片恭子、石山洋、稲岡一考、重松陽介、小林弘典、田崎隆二：タンデムマススクリーニングにおける精度管理の検討 第2報. 第36回日本マス・スクリーニング学会. 札幌, 2009年8月

4) 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、栗原秀子、佐々木純子、木谷美枝、平原史樹、原田正平、加藤忠明、松井 陽：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現状. 第36回日本マス・スクリーニング学会. 札幌, 2009年8月

5) E Suzuki, N Watanabe, M Maeda, H Naruse, S Harada, T Kato, A Matsui: A pilot study on using blind samples through an external control program for neonatal screening in Japan. The 7th International and Latin American Congress. Inborn Errors of Metabolism and Neonatal Screening. 6-9 Dec2009 Cancun, Mexico

H. 知的所有権の取得状況

なし

表1 日本の新生児スクリーニング精度管理事業委託先の変遷 (1977年10月～)

日本の新生児スクリーニング精度管理事業委託先の変遷

1. (財)日本公衆衛生協会(1977.10～1995.3)
 - I. 国立精神衛生研究所(1977.10～1977.12)
 - II. 国立精神・神経センター神経研究所(1978.1～1988.3)
 - III. 杏林大学付属(財)東京総合医学研究所代謝異常研究施設(1988.4～1995.3)
2. (財)東京総合医学研究所(1995.4～2000.3)
 - I. 代謝異常研究施設
3. (財)東京顕微鏡院(2000.4～2004.3)
 - I. スクリーニング精度管理センター
4. (財)日本公衆衛生協会(2004.4～現在)
 - I. スクリーニング精度管理センター(2004.4～2007.3)
 - II. 新生児スクリーニング研究開発センター(2007.4～)

成瀬 浩、他：新生児スクリーニング精度管理の歴史
日本マス・スクリーニング学会誌 16(3):11-25, 2006(一部改変)

分担研究報告書 (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 国立感染症研究所感染症情報センター 大日康史

研究要旨

【目的】ムコ多糖症の新生児マススクリーニング、およびタンデムマススクリーニングの費用対効果分析を行う。

【方法】ムコ多糖症についてはムコ多糖症 II 型に限定しその自然史、新生児スクリーニングによる早期発見・治療の効果は文献から得た。各年齢における QOL は、出生時を 1 とし、各状態での余命時を 0 として直線的に結ぶことによって与えた。検討する治療法は酵素補充療法のみとした。先天性代謝異常については先行研究での枠組みにおいて、採血・検査関連の費用と、予後の再検討を行う。

【結果】ムコ多糖症の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。1QALY 獲得するのに重症の場合 1 億 1535 万円、軽症の場合 1 億 1424 万円がかかる。先天性代謝異常のタンデムマススクリーニングでは採血・検査費用が 8000 円の場合での便益費用比は 1.73、純便益は 71 億円、2000 円の場合での便益費用比は 16.44、純便益は 143 億円である。

【考察】ムコ多糖症については 1QALY 獲得するのに一億円以上かかる新生児スクリーニングは医療経済学的な基準からは費用対効果的に優れているとは言えない。先天性代謝異常については便益費用比が最低でも 1.73 であるので費用対効果的には優れていると言えよう。

研究協力者

菅原民枝 (国立感染症研究所感染症情報センター)

A. 研究目的

ムコ多糖症の新生児マススクリーニング、およびタンデムマススクリーニングの費用対効果分析を行う。

B. 研究方法

1: ムコ多糖症

平成 15 年度小児慢性特定疾患の全国登録状況によると、日本人ムコ多糖症患者の約半数はムコ

多糖症 II 型が占めている⁽¹⁾。ことから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。ムコ多糖症 II 型軽症例では、発達遅滞などから 5 歳から 7 歳頃に発見されることが多い。その後、骨・関節異常など機能的運動能の低下、歩行困難、視力・聴力低下、体力低下などをきたし、車いすおよび臥床の状態に移行⁽²⁾、15 歳頃に死亡転帰を迎えたとされている。また、重症例では、病気は 2 歳から 4 歳頃に発見され、運動認知機能は 6 歳をピークに低下に転じる⁽³⁾。全年齢段階で高い介護度で推移し⁽⁴⁾、10 歳頃に死亡転帰を迎えたとされてい

る。

ムコ多糖症は進行性疾患であるために、早期の発見と治療開始は病状の進行に伴う障害の予防と症状の軽減に重要といわれている。かつてのムコ多糖症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12月に酵素補充療法の治療薬「遺伝子組み換えムコ多糖症Ⅱ型治療薬“エラプレーズ”」が希少疾患用医薬品に指定され、2007年10月に製造販売承認を得て、酵素補充療法が治療に用いられるようになってきた。この治療法は、歩行機能などの運動機能、肝臓肥大抑制・心肥大抑制、肺機能保持など、ムコ多糖症Ⅱ型症状の緩和などの作用が確認されており、患者および患者家族が酵素補充療法に寄せる期待も大きい⁽²⁾。ただし、ムコ多糖症Ⅱ型の酵素補充療法は臨床応用が始まって間もないことから、本邦での治療成績に関する報告は十分にはない。一方で、先行して酵素補充療法が開始されているムコ多糖症Ⅰ型では、すでに治療の有効性・安全性が検討されており、対処療法と合わせて良好な結果が得られたことから⁽⁵⁾、ムコ多糖症Ⅱ型軽症例・重症例においても、酵素補充療法による病状の進行抑制と諸症状の改善、死亡転帰の延伸が期待されている。そこで、ムコ多糖症Ⅱ型と診断される、軽症例5歳、重症例2歳で、酵素補充療法を開始した場合、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。

さらに、新生児スクリーニングによるムコ多糖症の早期発見の取り組みの重要性が指摘されていることから⁽⁶⁾、新生児スクリーニングの実施により、早期発見された児に対し、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。また、各年齢におけるQOLは、出生時を1とし、各状態での余命時を0として直線的に結ぶことによって与えた。

治療法は酵素補充療法のみとしムコ多糖症Ⅱ型の治療用薬「エラプレーズ点滴静注液6mg」（一般名：イデュルスルファーゼ〈遺伝子組み換え〉の

薬価（2007年）は38万5303円（6mg3mL1瓶）、治療は週一回体重1キロ当たり0.5ミリグラム点滴静注とする。

ムコ多糖症の新生児スクリーニングの費用は考慮しない。また、新生児スクリーニングの感度、特異度はともに1とする。割引率は0%とする。

2：タンデムマススクリーニング

先行研究⁽⁷⁾での枠組みにおいて、先行研究では8000円で固定されていた採血や検査関連の費用を2,000～5,000円で検討し感度分析を行う。また、この3年間で先天性代謝異常の予後に関する知見も蓄積されている⁽⁸⁾のでその内容を反映させる。これにより先行研究ではスクリーニング陽性例は、100%発症を阻止できるとした想定を緩和し、スクリーニング陽性例においても発症が早く予後不良となる可能性を考慮する。逆に、スクリーニング陽性例では、早期に治療・介入が開始されるためにスクリーニング陽性例において治療・介入を行わなかった場合の発症率は不明であるため、スクリーニング陽性例は治療・介入を行わなかった場合は必ず発症するとする。

C. 研究結果

1：ムコ多糖症

自然史並びに治療によるQOLの変遷は、軽症の場合には図1、重症の場合には図2となる。ここから、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である。したがって、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重症で1億2689万円、軽症で2億1705万円に治療費がかかる。したがって、1QALY獲得するのに重症の場合1億1535万円、軽症の場合1億1424万円がかかる。

2: タンデムマススクリーニング

感度分析の結果は図3に示されている。先行研究と同じ採血・検査費用が8000円の場合での便益費用比は1.73、純便益は71億円であり、先行研究の便益費用比は1.91、純便益は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2000円の場合での便益費用比は16.44、純便益は143億円である。

D. 考察

1: ムコ多糖症

1QALY獲得するのに一億円以上かかる新生児スクリーニングは医療経済学的な基準からは費用対効果的に優れているとは言えない⁹⁾。今回はスクリーニングそのものの費用や、あるいはスクリーニングの制度についての設定は行っていないが、それらを考慮するとより1QALY獲得する費用が増加する。

しかしながら、こうした費用対効果は科学的な判断材料は提供するが、最終的には政治的な判断にゆだねられる。

2: タンデムマススクリーニング

検討した便益費用比は最低でも1.73であるので費用対効果的には優れていると言えよう。また、採血・検査費用が2000円と非常に安く想定すると、便益費用比は6.44となり、これは水痘、ムンプス、Hibといった小児予防接種の平均的な便益費用比よりも上回っているため、非常に費用対効果的にも優れている可能性があると言えよう。

一方で、スクリーニング陽性例のうち少なくとも一部分は治療・介入せずとも未発症で終わる可能性も高く、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る。ここでは未治療・未介入でも未発症で終わる可能性は考慮しないために、便益費用日を過大推定している恐れがある。今後の予後の知見の蓄積によって、費用対効果が下方修正される可能性は否定できない。

E. 健康危険情報

なし

F. 参考文献

(1) 加藤忠明 他:平成17年度厚生労働科学研究(子ども家庭総合研究事業)分担研究報告書「小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究」

<http://www.nch.go.jp/policy/shoumann15/15tourokuj-youkyou.htm>(最終閲覧日2010年1月9日)

(2) 坪井一哉:ムコ多糖症患者における健康関連QOLの調査研究. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究班平成20年度総括・分担研究報告書, 15-23, 2009

(3) 鈴木康之:ムコ多糖症の重症度と運動・認知面のADL評価. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究班平成17年度総括・分担研究報告書, 12-13, 2006

(4) 鈴木康之:ムコ多糖症Ⅱ型重症型の自然歴とBMTの効果に関する検討. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究班平成19年度総括・分担研究報告書, 35-36, 2008

(5) 奥山虎之:ムコ多糖症の包括的診断、治療に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究班平成19年度総括・分担研究報告書, 33-34, 2008

(6) 北川照男:糖原病Ⅱ型(GSD、Pompe病)およびムコ多糖症Ⅰ型(MPSⅠ、Hurler病)、ムコ多糖症Ⅱ型(MPSⅡ、Hunter病)の新生児スクリーニング方法に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究班平成20年度総括・分担研究報告書, 24-28, 2009

(7) 大日康史、菅原民枝、山口清次:タンデムマス法を用いた新生児マススクリーニングの費用対効果分析、日本マス・スクリーニング学会誌、17