201219005B

厚生労働科学研究費補助金

成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業

タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究

平成 22 ～ 24 年度

総合研究報告書

研究代表者　山 口 清 次

平成 25（2013）年　5 月

目　　次

Ⅰ．総合究報告

タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究
（研究代表者：山口清次） --- 3

Ⅱ．分担研究報告

1．効率的な体制、臨床的効果に関する研究（分担：山口清次） --------------------------- 19

2．タンデムマス診断精度向上･維持、対象疾患設定に関する研究（分担：重松陽介） ------------ 27

3．効果的な診療ネットワークの整備に関する研究（分担：松原洋一） -------------------------- 32

4．患者のQOL向上に関する研究（分担：大浦敏博） --- 37

5．新技術を応用した有機酸血症治療法の開発（分担：宮崎　徹） ----------------------------- 40

6．検査体制、精度管理体制の質的向上に関する研究（分担：原田正平） --------------------- 44

7．新生児マススクリーニング事業の費用対効果の研究（分担：大日康史） --------------------- 53

8．産科医療機関との連携向上に関する研究（分担：平原史樹） -------------------------------- 55

9．追加研究１　マススクリーニングの現状と必要性（協力：野々山恵章） -------------------- 58
追加研究２　新生児マススクリーニングと遺伝カウンセリング（協力：川目　裕） ------------ 64

Ⅲ．研 究 発 表

1．論文 --- 67

2．学会発表 -- 73

Ⅳ．研究成果の刊行物・別刷 -------------------------------------- 83

Ⅰ．総合研究報告

タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究

研究代表者　山口清次（島根大学医学部教授）

タンデムマス導入による新生児マススクリーニング 体制の整備と質的向上に関する研究

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（新生児MS）の新しい検査技術であるタンデムマス法が世界的に注目されている。わが国でも2004年より、厚生労働省研究班でタンデムマス法の導入について検討されてきた。2011年にパイロット研究等の研究結果をもとに、各自治体でタンデムマス導入を積極的に検討するよう厚労省母子保健課長通達が出され、2012～2013年度（平成24～25年度）にかけて全国自治体に普及している。タンデムマス導入を機にわが国の新生児MS体制を見直し、質的向上を図ることを目的に整備すべき課題について、８つの分担研究に分かれて研究を進め以下の成果を得た。

①対象疾患の自然歴：タンデムマス法は、従来の血液濾紙を用いて、１回の分析で20種類以上の疾患を一斉にスクリーニングする能力をもつ。対象疾患の自然歴を検討した。新生児期発症例は、有機酸代謝異常症の45％、脂肪酸代謝異常症の18％であった。新生児期発症例は重症例が多く新生児MSの効果が十分に期待できないことが多い。

②臨床的効果：診断以後に正常発達していた症例は、新生児MSで発見された有機酸代謝異常症70例中58例（83％）、発症後に診断された症例144例中28例（19％）であった。一方脂肪酸代謝異常症では、新生児MS発見例45例のうち40例（89％）、発症後に診断された症例は52例中25例（48％）であった。以上より新生児期MSの臨床的効果が示された。

③中鎖アシル-CoA脱水素酵素（MCAD）欠損症の日本人症例：本症は欧米で頻度が高く（1/1万人）、突然死を起こす疾患としてもっとも有名なタンデムマス対象疾患である。日本人MCAD欠損症を調査したところ、頻度は１/10万人で欧米よりも低く、発症後に診断された9例中8例は死亡するか後遺症を残した。新生児MSなどで発症前に診断された例9例では全例が発症せず正常発育していた。また発症例の発症時期は最高2歳2か月であり、３歳以降には生命にかかわる発作は起こらなくなるという諸外国のデータと合致する。さらに、日本人には患者の対立遺伝子の約45％を占めるコモン変異（c.449-452del）のあることも明らかになった。

④SIDS、ALTE様の症状で発症した代謝異常症：後方視的に調査したところ、先天代謝異常症が同定されたのは、SIDS 155例中2例（1.3％）、ALTE 152例中8例（5.3%）、全体では3.3％であった。タンデムマスによる予防が期待される。

⑤小児慢性特定疾患登録患者数：タンデムマスパイロット研究の広がりにも関わらず、有意な変化はなかった。乳児医療等の利用できる他の制度があるために、小慢登録には反映されないものと思われる。

⑥血清中のアシルカルニチン測定値の安定性：新生児MSの陽性者の精密検査法の時、血清などの液体試料を分析することがある。検体が室温に1週間以上放置されるとアシルカルニチンの加水分解のために、測定値が低下し反対に遊離カルニチン値は上昇する傾向がみられることがわかった。検体保存状態等に注意を払う必要がある。

⑦簡便な酵素活性測定法：末梢リンパ球と高速液体クロマトグラフィーを用いる方法を確立し有用性を確認した。MCAD欠損症は新生児MS陽性者24例中16例、発症後精査群12例中6例を確定診断した。VLCAD欠損症では、新生児MS陽性群の6例全例、発症後精査群38例中13例を確定診断した

⑧遺伝子診断法の向上：通常の方法では変異が同定できない時、大きな欠失や重複の可能性がある。このようなピットホールを解決するために、βケトチオラーゼ欠損症（T2）、ヒドロキシメチルグルタル酸血症（HMGL）、およびCPT2欠損症とCACT欠損症の遺伝子診断のためのMPLA法の診断系を確立した。

⑨精密検査の実態：宮城県と千葉県のタンデムマス・スクリーニング精密検査の実態を調査した。それぞれ再検査率は0.42％、と0.53%、精査となった症例は6例（0.04％）と12例（0.02％）であった。精密検査計18例のうち最終診断は、栄養性ビタミンB12欠乏症2例、栄養性カルニチン欠乏2例、軽症プロピオン酸血症４例、メチルクロトニルグリシン尿症、MCAD欠損症各1例であった。

⑩長期にわたる食事療法の諸問題：フェニルケトン尿症（PKU）の長期にわたる食事療法における諸問題を検討したところ、PKU患者の妊娠中に葉酸の摂取量を確保する必要があること、古典的PKUの食事では成長期以降に水溶性ビタミンが欠乏する可能性があることがわかった。これを予防するレシピを作成した。

⑪検査施設基準、検査実施基準：タンデムマス検査施設の一定の集約化が望ましいこと、適正な偽陽性率、陽性的中率の確保、精度保証の責任体制の明確化、適正な検査規模、検査技術者の適正配置と研修、コンサルタント医師の配置、各部署の連携体制を提言した。

⑫タンデムマス法導入状況の調査： 2011年に厚労省母子保健課長通達が出されて以後、特に2012年度から全国に普及しはじめ2013年度にはほぼ全国自治体に採用されるという状況であることがわかった。日本人で頻度が高いのは、プロピオン酸血症(1/4.5万)、PKU(1/5.3万)、メチルマロン酸血症（1/11万)、MCAD欠損症(1/11万)などであった。

⑬タンデムマス新生児MSで発見された患者の転帰：患者115例のうち無症状で成長が見られている例が98例（85%）であった。尿素回路異常症7例中3例に遅れがみられ、メチルマロン酸血症13例中2例が死亡、3例に遅れがみられ、グルタル酸尿症Ⅱ型４例中1例が死亡し、1例に遅れが見られ、VLCAD欠損症1例が死亡した。新生児期発症の重症型への対応は今後の課題である。

⑭タンデムマス検査の診断指標：カットオフ値の妥当性を検討した。カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼⅡ（CPT2）欠損症は、脂肪酸代謝異常症の中では頻度の高い疾患であり、かつ急性脳症などのリスクの高い疾患であり、新生児MSの１次対象疾患としてスクリーニングすることが望ましい。しかし見逃し例が多いために2次対象疾患となっている。従来C16とC18:1を主要なカットオフ値としていたが、[C16+C18:1]/C2比を採用することにより見逃しが避けられることを確認した。将来有用性が確認されれば1次対象疾患に格上げできる可能性がある。

⑮タンデムマス法で見逃し例:この3年間でCPT2欠損症とメチルマロン酸血症で各1例の偽陰性例（見逃し例）が経験された。メチルマロン酸血症は、１歳児にノロウィルス感染時にケトアシドーシス発作をきたしたビタミンB12反応性メチルマロン酸血症、CPT2欠損症例は、

生後７ヶ月のウイルス感染症罹患時に代謝不全を伴う脳症を発症した。従来のカットオフ値を採用していたため見逃し例となった。

⑯血液ろ紙を用いた二次検査や精密検査法：初回濾紙血を用いてGC/MSによって、メチルマロン酸、3-ヒドロキシプロピオン酸、メチルクエン酸、グルタル酸、エチルマロン酸、2-ヒドロキシイソ吉草酸、2-ヒドロキシイソカプロン酸を定量する方法を開発した。軽症プロピオン酸の診断も可能になった。

⑰タンデムマス測定値の施設間のばらつき：患者以外の測定値を統計処理ツールでヒストグラム表示させると、検査施設ごとに平均値や標準偏差のばらつきのあることが確認された。共通のツールを活用して情報共有すれば、将来新生児スクリーニング研究開発センターで作製された精度管理用濾紙血を利用した精度管理に利用出来る。

⑱確定診断のための特殊検査提供体制：先天代謝異常学会の評議員を対象に特殊検査提供の可否をアンケート調査したところ、可能な施設は13施設で手法は、GC/MSによる有機酸分析（５か所）、酵素診断（５か所12項目）、遺伝学的検査（９か所、31項目）等であった。またタンデムマスの詳細解析は３か所、その他の化学診断（プテリジン分析）が１か所などであった。料金は一部有料で、残りは無料もしくは未定という状況であった。中央にコーディネート組織を設置して、統一した検査体制構築が望まれる。

⑲保険適用となった遺伝子診断の民間の機関による提供状況：タンデムマス対象疾患群の遺伝子検査(DNA診断)を保険適用で提供している検査会社は現時点では国内にはなかった。その理由として、実施コストの問題、検査結果の解釈について十分な情報提供ができないなどがあげられた。

⑳治療用特殊ミルクの提供体制：治療用特殊ミルクの多くがメーカーのボランティアに頼っていること、成人後の特殊ミルク提供体制が未整備などのため、安定供給できる体制を作ることが必要である。

㉑新生児MSで発見された患者の成人後の医療費：患者会を対象にアンケート調査をしたところ、20歳までは小児慢性特定疾患支援事業で自己負担がないが、成人後は保険診療で自己負担が発生し、治療を生涯続けるためには患者家族にとって負担となっている問題が明らかになった。

㉒患者のQOL向上を目指した治療新技術の開発：ナノテクノロジーを応用した治療新技術を開発した。プロピオン酸血症の欠損酵素遺伝子を組み込んだナノ・ミセル型遺伝子ベクターを注入するための至適条件を決め、ノックアウトマウスに注入したところ、明らかに生存時間は延長することが観察された。他の代謝異常症の治療にも応用できる可能性がある。

㉓バーコード付き濾紙の試作：採血部位だけをろ紙としたバーコード付き濾紙を検討した。採血後にカバーが血液に付着する恐れがある、採血時、乾燥および検査時に扱いづらい面があるなどの点が指摘された。

㉔血液濾紙採血方法による測定値のばらつき：血液のろ紙への染み込ませ方、乾燥のしかたで最大47～234％のばらつきがみられることがわかった。採血手技の標準化が必要である。

㉕タンデムマス外部精度管理用標準溶液の作成：標準用液を多施設で分析したところ、変動係数は（CV%）はほぼ５％以内であったが、C3、C4、C10、C5-DC、ASAでは目標濃度値と測定値が30％以上乖離していた。

㉖全国自治体のスクリーニング支援体制の整備状況：検査機関45施設中45施設から回答があった。正式にコンサルタント医師を委嘱しているのは、45自治体のうち20施設（44%）のみであった。稀少疾患の診療支援ネットワーク体制を作るために、各自治体で中核機関、中核医師が指定されて全国ネットワークを利用できる体制が望ましい。

㉗タンデムマス法の費用対効果分析：採血・検査費用を2,000円と仮定すれば便益比は6.44倍、8,000円かかるとすれば1.73倍と計算された。これを予防接種の費用便益比と比較すると、タンデムマス法は、予防接種のHPVワクチンとおおむね同等、ヒブワクチン、肺炎双球菌ワクチンよりは優れていると推定された。一部の予防接種では便益の確認できないものもある。また発見されたとしても治療をしなくても無症状で経過する症例については計算に入れてない。今後の課題である。

㉘費用対効果分析の国際比較：文献によって米国と豪州と比較した。米国の費用便益比は9.32(4.34～11.67)と日本よりやや高い。一方増分便益比を日本の1QALYの金銭価値（600万円）に合わせると、米国で22.53～56.14億円、豪州では5.51～26.25億円となり、日本よりやや低い。

㉙産婦人科医の意識調査：神奈川県産婦人科医会を対象にアンケート調査を行った。神奈川県におけるタンデムマス導入（2011年10月）前後で「タンデムマス認知率」は51%→79%に増加した。

㉚全国産婦人科医会を対象とした各自治体のタンデムマス実施状況調査：全国自治体にタンデムマスが普及しつつあるが、新生児MS実施の現実的課題として、対象疾患の数が自治体によって一部異なる点、自治体独自で検査を行う方が良いと思われる環境がある点、検査結果を陽性と偽陽性の場合のみに両親に伝えているところもあるという点、タンデムマス検査について自治体に問い合わせても全く反応のないところがある点などがあげられた。検査で陽性の場合の医療機関等のフォロー体制構築も課題である。

㉛追加研究：今後検討すべき対象疾患の一つである先天性免疫不全症（SCID）スクリーニングの概要とすでに開始されている米国での実施状況、およびこれから重要になる新生児MSにおける遺伝カウンセリングの手法について追加研究を行った。

【まとめ】タンデムマス法が2012～2013年度（平成24～25年度）にかけて全国に普及すると思われる。本研究によってわが国ではタンデムマス法によって約1万人に1人の頻度で患者が発見されることがわかった。欧米や諸外国に比較して低い頻度である（欧米では4～5千人に1人）。わが国の新生児MSは、平成13年度から自治体事業になって以来、地域による温度差が問題になりつつある。地域によって患者の予後等に差が出るべきではない。患者の長期追跡による事業評価、社会啓発、患者QOL向上、診療支援体制などが整備されるべきである。これらを解決するために、中央にコーディネート組織をおいて、自治体と厚労省、学会、患者会等をつなぎ、情報を共有できる体制を作れば、より効率的で有効な新生児MS体制が可能となる。タンデムマス法導入はその好機である。

研究分担者

重松陽介（福井大学医学部看護学科・教授）

松原洋一（東北大学大学院医学系研究科遺伝病学分野・教授）

大浦敏博（仙台市立病院小児科・医長）

宮崎　徹（東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター分子病態医科学・教授）

原田正平（国立成育医療センター研究所成育医

療政策科学・室長)

大日康史(国立感染症研究所感染症情報センター・主任研究官)

平原史樹（横浜市立大学産婦人科・教授）

A．研究目的

わが国の新生児マススクリーニング（以下新生児MS）事業は、1977年より全国で実施され36年が経過する。新生児MSの画期的な検査技術としてタンデムマス法が1990年代に開発され、2000年頃から全世界的に注目されている。わが国でも2004年に厚生労働省科学研究班が組まれて（表1)、主に「わが国にタンデムマスを導入する価値があるか」、「タンデムマスを導入するならば、どのような体制の整備が必要か」、あるいは「今後の新生児MSの在り方」などを中心に研究してきた。

表1．最近の新生児マススクリーニングに関連した厚生労働省研究班

わが国の21世紀における新生児マススクリーニングのあり方に関する研究	平成16～18年度 （主任研究者）山口清次
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 （研究代表者）山口清次
タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究	平成22～24年度 （研究代表者）山口清次

これまで対象疾患は6疾患であったが、タンデムマス法を導入すると対象疾患は20～30種類の疾患に拡大することができる。患者と家族のQOL向上に貢献する対象疾患の設定、診療支援体制、新しい治療技術の開発等について研究した。さらに、タンデムマス導入を機に従来の体制を見直し、新生児MSの効率的体制の在り方、産科、小児科、検査機関、行政等との連携について検討した。

B．研究方法

目的を達成するために、図1に示すような8つの分担研究に分かれて研究を進めてきた。すなわち1）タンデムマス導入による臨床的効果の検証、効率化、2）診断精度向上、対象疾患の設定、3）診断、治療ネットワーク体制の構築、4）患者家族のQOL向上、5）患者QOLに配慮した新規治療法の開発、6）検査体制、精度管理の質的向上、7）費用対効果の検証、および8）産科医療機関との連携、社会啓発である。

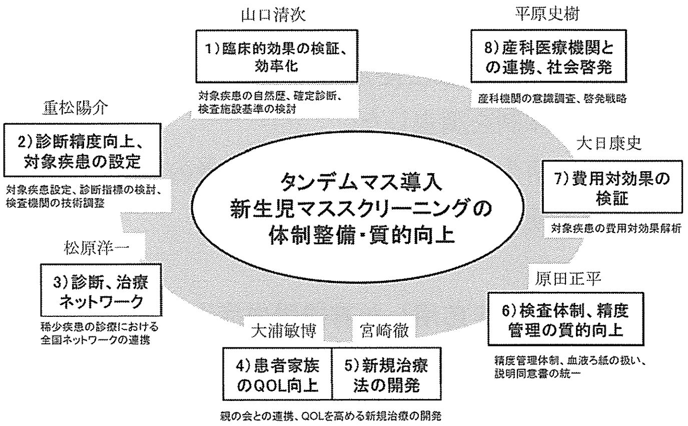

図1．研究班の分担

1）効率的な体制、臨床的効果に関する研究

(1) 有機酸代謝異常症と脂肪酸代謝異常症の自然歴の調査

(2) 小児慢性特定疾患登録患者データベースからみたタンデムマス法対象疾患患者の検討

(3) 新生児 MS の陽性者の精密検査法の開発、精度向上

(4) 食事療法における諸問題の検討

(5) 検査施設基準、検査実施基準の検討

(6) その他：タンデムマス法理解のための啓発、および知識の理解のための教育講演を企画した。

2）タンデムマス診断精度向上・維持、対象疾患設定に関する研究

(1) タンデムマスパイロット研究の推進

(2) 新生児 MS で発見された患者の転帰の調査

(3) タンデムマス検査による対象疾患、診断指標、カットオフ値の妥当性の検討

(4) タンデムマス検査における精度管理の検討

3）効果的な診療ネットワークの整備に関する研究

確定診断のための特殊検査を提供できる施設の実態調査、および診断支援ネットワーク体制の整備について検討した。

4）患者のQOL向上に関する研究

(1) 食事療法に使用される治療用特殊ミルクの提供体制を調査した。

(2) 新生児 MS で発見された患者の成人後の医療費を検討した。

5）新技術を応用した有機酸血症治療法の開発

患者家族の QOL の良い、新しい治療法の開発、研究を行った。すなわち、図２に示すように、プロピオン酸血症のノックアウトマウスに対して、プロピオニル-CoA カルボキシラーゼαサブユニット（PCCA）遺伝子を組み込んだナノ・ミセル型遺伝子ベクターを注入して、プロピオン酸血症の治療効果を検討した。

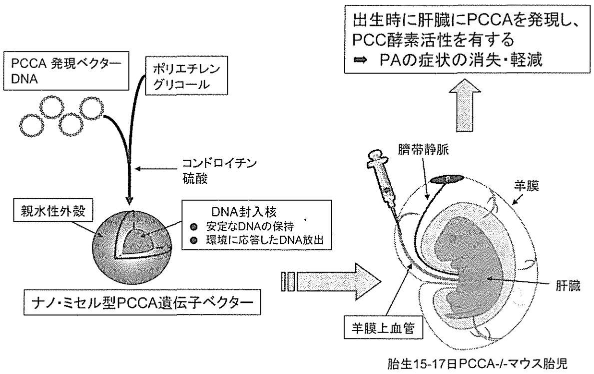

図２：ナノ・ミセルベクターとその胎児肝への移植

6）検査体制、精度管理体制の質的向上に関する研究

(1) 検査前の精度管理

a. バーコード付き採血用ろ紙を試作し検討した。

b. ろ紙採血の標準化するために、ろ紙採血手順書の在り方について検討した。

c. 血液のろ紙への染み込ませ方による測定値のばらつきを検討した。

(2) 検査時の精度管理

a. タンデムマス用外部精度管理ろ紙血検体の測定値の施設間のばらつきを検討した。

b. タンデムマス外部精度管理用標準溶液の各項目のばらつきを検討した。

c. ブラインドサンプル導入による外部精度管理を検討した。またブラインドサンプルを用いて、検体受け取りから結果報告までの日数についても検討した。

(3) 検査後の精度管理

全国のスクリーニング体制整備状況を調査するために、自治体ごとの中核医師、中核医療機関の設置、コンサルタント体制についてアンケート調査した。

7）新生児マススクリーニング事業の費用対効果の研究

(1) 日本におけるタンデムマス・スクリーニングの費用対効果分析をおこなった。

(2) MS/MSマススクリーニングの費用対効果分析の国際比較を行った。

8）産科医療機関との連携向上に関する研究

(1) 産科医、助産師のタンデムマス・スクリーニングに関する情報の浸透度、意識調査を行った。

(2) 全国の産婦人科医会を対象に、各自治体のタンデムマス実施状況を調査した。

（倫理面への配慮）

本研究におけるパイロットスタディーは、島根大学医の倫理委員会で承認された説明と同意に基づいて行なわれている。また研究データは、個人が特定されないものである。パイロット研究で発見された患者、家族などの個人情報は個人が特定されないよう匿名化した。

島根大学医学部医の倫理委員会承認の研究

・タンデムマスによる新生児マススクリーニングの試験研究（初回承認　平成16年10月、以降継続）

・先天異常疾患の遺伝子解析（承認　平成19年4月、以降継続）

C．研究結果と考察

1）効率的な体制、臨床的効果に関する研究

(1) 有機酸代謝異常症と脂肪酸代謝異常症の自然歴の調査

a. 発症時期： 2001 年～2011 年の間に島根大学で発症後に診断した症例（有機酸代謝異常症 171 例；脂肪酸代謝異常症 108 例）の発症時期を図３に示す。新生児期発症例（1 か月未満）は、有機酸代謝異常症では 45%、脂肪酸代謝異常症では 18%であった。新生児期発症例は重症例が多く新生児 MS の効果が十分に期待できないことが多い。

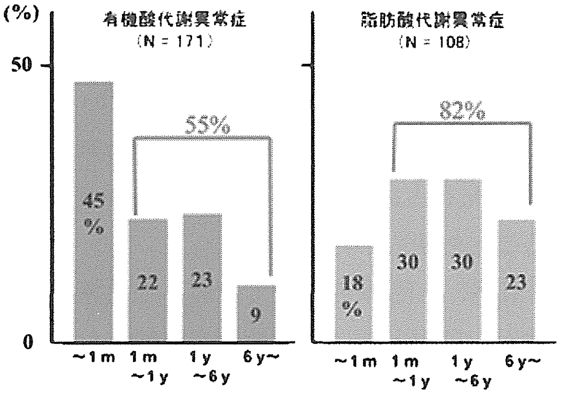

図３．有機酸脂肪酸代謝異常症の発症時期

b. 発症前診断例と発症後診断例の予後比較：新生児MSで診断された症例と発症後診断の症例の転帰について比較した結果を表２に示す。診断以後に正常発達していたのは、新生児MSで発見された有機酸代謝異常症70例中58例（83%）であり、発症後診断された症例では144例中28例（19%）であった。一方脂肪酸代謝異常症で正常発達していたのは、新生児MS発見例45例のうち中40例（89%）、発症後に診断された症例は52例中25例（48%）であった。以上より新生児期MSの臨床的効果が示されている。

表２．新生児MS発見例と発症後診断例の予後比較

疾患	スクリーニング診断（山口県：重松先生）	発症後診断（島根大学）
患者数	115	196
有機酸代謝異常症	70	144
正常発達	58 (83%)	28 (19%)
後遺症	12 (17)	76 (53)
死亡		40 (28)
脂肪酸代謝異常症	45	52
正常発達	40 (89%)	25 (48%)
後遺症	5 (11)	13 (25)
死亡		14 (27)

c. 中鎖アシル-CoA 脱水素酵素（MCAD）欠損症の日本人患者の特徴：乳幼児突然死との関連で有名な MCAD 欠損症の予後調査では、発症後診断れ 9 例中 8 例が死亡するか後遺症を残した。発症前診断例 9 例（うち 8 例が新生児 MS）では全例が発症せず、後遺症なく生活していた。また発症例の発

症時期は、最高2歳2か月であり生命にかかわる発作は3歳以前に起こるという諸外国のデータと合致する。さらに、日本人には患者の対立遺伝子の約45%を占めるコモン変異（c.449-452del）のあることも明らかになった。

d. SIDS、ALTE様の症状で発症した代謝異常患者の検討：島根大学に代謝検査を依頼された症例のうち先天代謝異常症が同定されたのは、SIDS 155例中2例(1.3%)、ALTE 152例中8例(5.3%)、全体では3.3%であった。タンデムマスによる予防が期待される。

(2) 小児慢性特定疾患登録患者データベースからみたタンデムマス法対象疾患患者の検討

平成17～22年の期間の、タンデムマス法対象疾患の小児慢性特定疾患（小慢）事業の登録患者数を調べた。平成20年頃から年間20万人の以上の新生児がタンデムマス検査を受けるようになったが、小慢登録患者数は有意な変化はみられなかった。乳児医療等の利用できる他の制度があるために、小慢登録に反映されないものと思われる。

(3) 新生児MSの陽性者の精密検査法の開発、精度向上

a. 血清などの液体試料中のアシルカルニチン測定値の安定性：常温におかれると7日後にはすでに長鎖アシルカルニチン値が低下し始め、反対に遊離カルニチン値は上昇する傾向がみられることがわかった。代謝プロフィールの判読の際、検体保存状態等に注意を払う必要がある。

b. 末梢リンパ球の高速液体クロマトグラフィーを用いる酵素活性測定とタンデムマス所見の比較：2001～2012年の間に、MCAD欠損症は新生児MS陽性者24例中16例、発症後精査群12例中6例を確定診断した。VLCAD欠損症では、新生児MS陽性群の6例全例、発症後精査群38例中13例を確定診断した。

c. 遺伝子検査へのMLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) 法の応用：タンデムマス法である疾患が強く疑われても、遺伝子解析で変異が同定できない例がある。この中には大きな欠失、重複などが隠れている可能性がある。このようなピットホールを解決するために、βケトチオラーゼ欠損症（T2）、ヒドロキシメチルグルタル酸血症（HMGL）、およびCPT2欠損症とCACT欠損症の遺伝子診断のためのMPLA法の診断系を確立した。

d. 宮城県のタンデムマス・スクリーニング精密検査の実態調査：平成24年の検査13,176件で再検査率は0.42%、精査となった症例は6例であった。最終診断は、栄養性ビタミンB12欠乏症2例、栄養性カルニチン欠乏2例、軽症プロピオン酸血症1例、および偽陽性1例であった。

e. 千葉県タンデムマス・スクリーニングの再検査と精密検査の実態調査：平成22～24年の検査数は54,035件で、再採血率は0.53%、精密検査受診例は12例（0.02%）であった。最終診断は「プロピオン酸血症」3例、「MCAD欠損症」1例、メチルクロトニルグリシン尿症1例の計5例であった（発見頻度1:10,807）。

(4) 食事療法における諸問題の検討

フェニルケトン尿症（PKU）患者の食事療法を改善するために、食事療法におけるビタミン等の需要量について検討した。PKU患者の妊娠中に葉酸の摂取量を確保する必要があること、古典的PKUの食事では成長期以降に水溶性ビタミンが欠乏する可能性がある。これを予防するレシピを作成した。

(5) 検査施設基準、検査実施基準の検討

a. タンデムマス検査施設の集約化：研究班では、タンデムマス1台あたり年間3万検体以上検査できるような配置がコスト面、精度管理の面から望ましいことを提言した。諸外国でも、タンデムマス導入を機に表3に示すように集約化が進んでいる。

表３．欧米諸国のタンデムマス検査施設の配置

国	年間出生数	タンデムマス検査施設の数
米国カリフォルニア州 ドイツ 英国 イタリア オランダ ベルギー	52 万 70 万 80 万 60 万 10 万以上 10 万以上	７ヶ所 15→10 ヶ所 26→10 ヶ所 32→10 ヶ所 ５ヶ所 ６ヶ所
オーストリア、デンマーク、ポルトガル、スイス	それぞれ 10 万以下	それぞれ各国に１ヶ所
オーストラリア	25 万	５州（２～９万/施設）

b. 検査施設基準、検査実施基準の策定：適正な偽陽性率、陽性的中率の確保、精度保証の責任体制の明確化、適正な検査規模、検査技術者の適正配置と研修、コンサルタント医師の配置、各部署の連携体制を提言した。実施基準は、高品質・均質な検査の実施を目標として精度保証・精度管理基準、基準への適合度の評価方法を提言した。これらについてマススクリーニング学会に、パブリックコメントを求めている。対象疾患の適切な診断手法の確立、適切な診療支援体制、継続的な精度管理と研修体制、および検査の質の地域格差の解消が、新しい新生児 MS の質の維持向上を図るために重要である。

２）タンデムマス診断精度向上・維持、対象疾患設定に関する研究

(1) タンデムマスパイロット研究の推進

a. タンデムマス法の普及状況の調査：2011 年に厚労省母子保健課長通達が出されて以後、主に 2012 年度にかけて全国に普及しつつある（図４）。2013 年度にはほぼ全国自治体に採用されるという状況である。

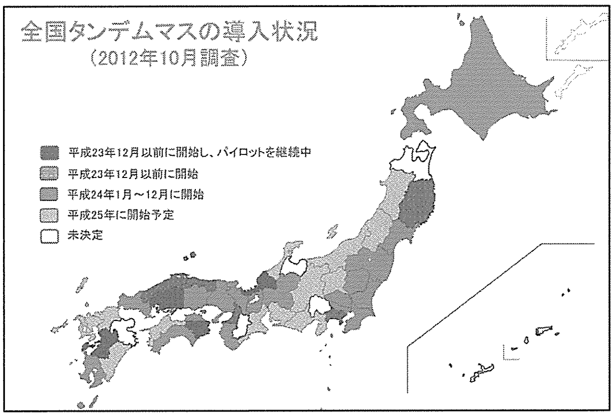

図４．タンデムマス普及状況（2012 年 10 月時点）

b. パイロットスタディーの結果（1997～2012 年）：タンデムマスによるパイロットスタディーの結果を表４に示した。合計 195 万人の新生児を検査して合計 215 人の患者が発見された（約９千人に１人の頻度）。研究班で見逃しが少なく治療が効果的と判断した１次対象疾患 16 疾患に関しては、172 名（頻度 1.1 万人に１人）であった。

(2) 新生児 MS で発見された患者の転帰の調査

2011 年までに発見された患者について予後調査を行ったところ、経過を追跡出来ている患者 115 例のうち無症状で成長が見られている例が 98 例（85%）であった。

a. アミノ酸代謝異常症：尿素回路異常症７例中３例に遅れがみられた。高アンモニア血症コントロールの克服が課題である。

b. 有機酸代謝異常症：メチルマロン酸血症 13 例中２例が死亡、３例に遅れがみられた。プロピオン酸血症やイソ吉草酸血症などの他の有機酸代謝異常症でも新生児期発症の重症型への対応は今後の課題である。

c. 脂肪酸酸化異常症：グルタル酸尿症Ⅱ型４例中１例が死亡し、１例に遅れが見られ、VLCAD 欠損症１例が死亡した以外、タンデムマス法で発見された患者は概ね良好な成長発達をとっていた。

表4．タンデムマス法によるスクリーニングパイロットスタディーの結果

疾患	計	頻度
アミノ酸代謝異常症	**72**	**1：2.7万**
フェニルケトン尿症	37	1/5.3万
メープルシロップ尿症	1	1/195万
ホモシスチン尿症	3	1/65万
シトルリン血症1型	6	1/33万
アルギニコハク酸尿症	2	1/98万
*シトリン欠損症	23	1/8万
有機酸代謝異常症	**86**	**1：2.3万**
メチルマロン酸血症	18	1/11万
プロピオン酸血症	43	1/4.5万
イソ吉草酸血症	3	1/65万
複合カルボキシ欠損症	3	1/65万
MCC欠損症	13	1/15万
HMG血症	—	—
グルタル酸尿症1型	7	1/28万
*βケトチオラーゼ欠損症	—	—
脂肪酸代謝異常	**57**	**1：3.4万**
CPT1欠損症	5	1/39万
VLCAD欠損症	12	1/16万
MCAD欠損症	18	1/11万
TFP欠損症	2	1/98万
*CPT2欠損症	7	1/28万
*CACT欠損症	—	—
*グルタル酸尿症2型	6	1/33万
*全身性カルニチン欠乏症	7	1/28万
*SCHAD欠損症	1	1/195万
発見患者数	**215 (172)**	**1/9,000 (1/1.1万)**
スクリーニング新生児総数	**1,949,987**	

1997年～2012年11月の期間の結果である（1997年より福井大学、2004年より研究班の結果の合計である）。2012年4月.開始の宮城県、岐阜県、京都府、和歌山県、香川県、高知県、及び2012年7月以降に開始の自治体の発見患者の確認が充分でないので、含まれていない。カッコ内の数字は、1次対象疾患16疾患に限った患者数と頻度である。略字：CPT1:カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1、CACT：カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ、VLCAD：極長鎖アシルCoA脱水素酵素、MCAD：中鎖アシルCoA脱水素酵素、TFP：三頭酵素、MCC：3-メチルクロトニルCoAカルボキシラーゼ。

(3) タンデムマス検査による対象疾患、診断指標、カットオフ値の妥当性の検討

a. カットオフ値の妥当性の検討：カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII（CPT2）欠損症は、これまで2次対象疾患とされてきた。本症は、脂肪酸代謝異常症の中では頻度の高い疾患で、かつ急性脳症などのリスクの高い疾患であり、新生児MSの1次対象疾患としてスクリーニングすることが望ましい。そこでカットオフ値の妥当性を検討した。図5に示すように、従来、C16とC18:1を主要なカットオフ値としていた。[C16+C18:1]/C2比を0.62以上、かつC16のカットオフ値を3.0 nmol/mLとすればこれまで発見されたCPT2欠損症5例に関しては見逃しがないこ

とが確認された。カルニチン・アシルカルニチントランスロカーゼ（CACT）欠損症もCPT2欠損症とほぼ同様のカットオフ値で、発症形態も類似しているので、この診断指標は共有できる。

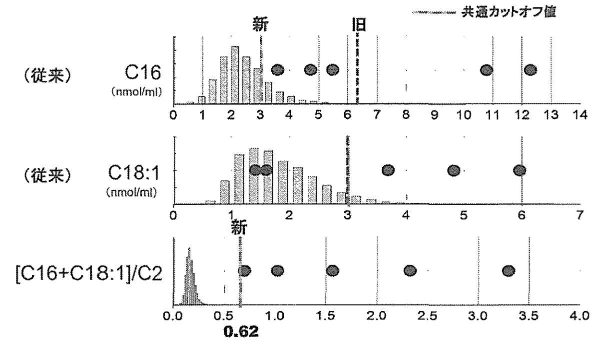

図5．CPT2欠損症の新しいカットオフ値の設定

b. タンデムマス法での偽陰性例（見逃し例）の検討

この3年間でCPT2欠損症とメチルマロン酸血症で各1例の偽陰性例が経験された。メチルマロン酸血症は、1歳児にノロウィルス感染時にケトアシドーシス発作をきたした。ビタミンB１２反応性で異常代謝産物はやや少ない病型であった。CPT2欠損症の見逃し例は、生後７ヶ月のウイルス感染症罹患時に代謝不全を伴う脳症を発症した。この症例は従来のカットオフ値以下であったため見逃し例となった。全身性カルニチン欠乏症（カルニチントランスポータ異常症）についても急性脳症を発症した例も経験されており、一次対象疾患にする診断指標も含め発見方法が検討されるべきである。

c. 血液ろ紙を用いた二次検査や精密検査法の検討：マススクリーニングと同じ検体を用いて異なる分析法で診断する方法を検討した。初回濾紙血を用いてGC/MSによる有機酸分析法として、メチルマロン酸、3-ヒドロキシプロピオン酸、メチルクエン酸、グルタル酸、エチルマロン酸、2-ヒドロキシイソ吉草酸、2-ヒドロキシイソカプロン酸を定量する方法が開発した。この方法により、3-ヒドロキシプロピオン酸濃度により軽症型プロピオン酸血症を明確に鑑別できることが明らかになった。

d. 対象疾患の再検討

見逃しが少なく、発見すれば治療効果の期待できる疾患を一次対象疾患としている。現在１６種類の疾患を設定している。一方見逃し例が相当数あると考えられる疾患を二次対象疾患としている。本研究において、CPT2欠損症やCACT欠損症は見逃しの可能性が極めて低くなったこと、および全身性カルニチン欠乏症は偽陽性が比較的多いものの疾患の重大性から１次対象疾患に格上げすることを考えてもよいのではないかと思われる。

(4) タンデムマス検査における精度管理の検討

測定値の施設間のばらつき：患者以外のデータを、統計処理ツールを用いてヒストグラム表示すると、検査施設ごとに平均値や標準偏差のばらつきのあることが確認された（図６）。各施設の測定値の統計学的比較を容易にするため、共通のツールを活用し、稀少疾患発見例での情報共有をはかるために患者検査値にそれぞれの指標の統計値（平均＋XSD、MoMなど）を加えて報告すべきであることが提唱された。また、新生児スクリーニング研究開発センターで作製された精度管理用濾紙血が検査機関で分析され、精度管理に利用出来る体制が整備された。

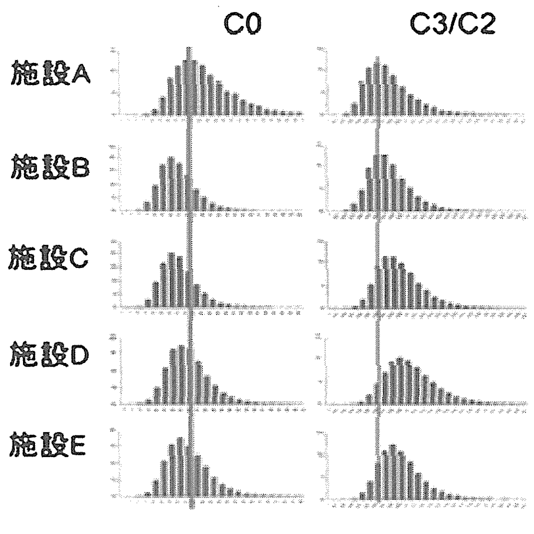

図６．測定値の施設間のばらつき

３）効果的な診療ネットワークの整備に関する研究

⑴ 特殊検査実施施設の実施状況

新生児 MS 対象疾患の確定診断のための特殊検査を提供している施設は限られている。先天代謝異常学会「評議員クラスを対象にアンケート調査をしたところ、図７に示すように 13 施設であった。手法は、GC/MS による有機酸分析（５か所）、酵素診断（５か所 12 項目）、遺伝学的検査（９か所、31 項目）等である。またタンデムマスの詳細解析は３か所、その他の化学診断（プテリジン分析）が１か所などであった。料金は 12 項目が有料で、残りは無料もしくは未定（３項目）となっていた。今後、全国展開するためには、中央にコーディネート組織を設置して、統一した検査体制構築が望まれる。

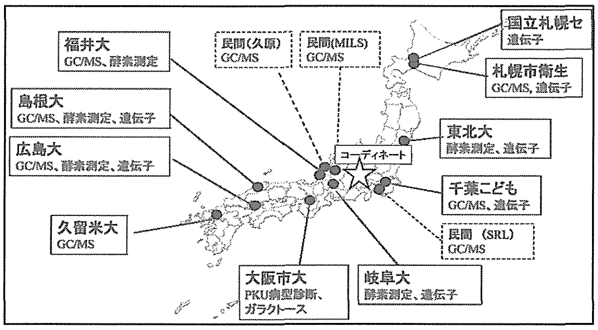

図７．全国の特殊検査提供施設（2012 年現在）

⑵ 保険適用となった遺伝子診断の検査会社による提供状況

タンデムマス対象疾患群の遺伝子検査（DNA 診断）を保険適用で提供している検査会社は国内にはなかった。医療機関、研究施設でもこれらを保険適用で実施しているところはなかった。その理由として、以下のような理由が挙げられた。①遺伝子検査自体の実施コストが保険点数（4000 点）を上回っており赤字検査である。②予想される年間検体数は投資に見合わない。③検査結果の解釈について十分な情報提供ができない。専門機関とリンクすることによって問題解決を図る必要がある。

４）患者の QOL 向上に関する研究

⑴ 食事療法に使用される治療用特殊ミルクの提供体制の検討

a. 薬価収載品目：現在、フェニルアラニン除去ミルク配合散「雪印」とロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルク配合散「雪印」の 2 品目がある。このミルクは一生涯使用する必要があるが、例えば前者を 1 日 200g 使用した場合、1 か月で 64,200 円かかる。一般乳の 5 倍以上である。

b. 登録特殊ミルク：一定の基準のもとに品質や成分、使用法などが検討されたミルクである。タンデムマス・スクリーニング対象疾患を含む大部分の先天代謝異常用ミルクである。登録特殊ミルクに掛かる経費は国（公費）と乳業メーカーが 50％ずつ負担している。年間約 15,000kg 供給されている。

c. 登録外特殊ミルク：登録特殊ミルクから外れた品目であり、先天代謝異常以外にも吸収障害や電解質異常などで必要とされる。全額乳業メーカーの負担になっている。

治療用特殊ミルクは食事療法の中心となるものであり、多くの疾患で、生涯にわたって必要とするものである。安定供給体制の構築が望まれる。

⑵ 新生児 MS で発見された患者の成人後の医療支援の問題点の検討

20 歳以降は小児慢性特定疾患治療研究事業による医療費助成が適応にならないため、その 3 割が自己負担分となり、さらに治療用食品、医療費など高額の出費が科せられることになる。親の会で行ったアンケート（親の会会報 39 号）によると、月々約 3～5 万円の費用がかかっている。さらに登録特殊ミルクの供給は一部の例外を除き 20 歳未満に限定されているが、治療は 20 歳で中止できるわけではない。成人後の医療費支援、特殊ミルクの安定供給体制の整備が望まれる。

５）新技術を応用した有機酸血症治療法の開発

プロピオン酸血症のノックアウトマウスに対して、プロピオニル-CoA カルボキシラーゼ α サブユニット（PCCA）遺伝子を組み込んだナノ・ミセ

ル型遺伝子ベクターを注入して、プロピオン酸血症の治療効果を検討した。

a. 胎児肝臓へのナノ・ミセルデリバリー効率・導入した遺伝子の発現持続性上昇の検討： DNAとポリエチレングリコールの量比、コンドロイチン硫酸の濃度等を検討して、PCC-/-マウス胎児治療のためのナノミセルベクターの最適条件を決めた。さらに、GFP発現DNAを包埋したナノ・ミセルベクターの羊膜上血管からの注入量を肝臓における GFP の発現で検討した。その結果、量は 100～150μl、速度は 150～200μl/分が最適であることが確認された。

b. PCC-/-胎児へのPCC遺伝子デリバリーの効果の検討： GFPナノ・ミセルベクターをE17マウス胎児に羊膜上血管より注入して、GFPの発現は出生後 2 週間以上維持されることを確認した。PCC-/-マウスは出生後36時間以内に重度のケトアシドーシスを発症し死亡するが、ナノ・ミセルベクターを移入したPCC-/-新生仔は、72時間程度生存したものが5匹、96時間程度生存したものが6匹、120時間程度生存したものが3匹認められた。10～20％の発現によって明らかに生存時間は延長することが観察された。

６）検査体制、精度管理体制の質的向上に関する研究

タンデムマス法導入に備えて、精度管理体制の在り方について検討した。

(1) 検査前の精度管理

a. バーコード付き採血用ろ紙の開発： 採血部位だけをろ紙として、一部切り離しができるようにミシン目とその部分にバーコードを入れ、また切り離し後の汚染防止のためろ紙の周囲を厚紙で保護する様式の採血用ろ紙を試作した。検査施設から次のような意見があった。①ろ紙の採血スポットの〇印が裏面にも必要である。②採血部を覆うカバーについて、採血後にカバーが血液に付着する恐れがある、採血時、乾燥時および検査時に扱いづらい。

b. ろ紙採血の標準化： ろ紙採血手順書は、自治体の実施要綱に 12 施設で添付され、18 施設では検査機関が独自に作成し、手順書が無いのは3施設であった。

c. 人為的に作成した不適切検体： 血液のろ紙への染み込ませ方によって、TSH 測定値で比較したところ、標準的方法を 100％で表示すると、47～234％のばらつきがみられることがわかった。乾燥させるときの垂直聖地では、血液スポットの上部と下部で 93～107％のばらつきが生じた。

(2) 検査時の精度管理

a. タンデムマス用外部精度管理ろ紙血検体の測定値の施設間のばらつき： 検体を送付した22施設での各測定項目の変動率は概ね 10％以内であったが、新たに稼働させたいくつかの施設では10％を超えていた。施設間のばらつきは概ね±30％にあった。従来からの参加施設でも、測定項目によっては±50％を超えるものがあった。

b. タンデムマス外部精度管理用標準溶液： 多くの物質でほぼ目標値に近い測定値が得られ（n=6）、変動係数は（CV%）はほぼ５％以内であった。一方C3、C4、C10、C5-DC、ASAでは目標濃度値と測定値が30％以上乖離していた。

c. ブラインドサンプル導入による現行６疾患の外部精度管理結果： 45 検査施設で外部精度管理検体 5,400 枚（異常値検体 3,690、正常値検体 1,710）のうち、異常値検体の見逃し 3,690 検体中２件、精度管理センターへの報告記入の誤りが１件あった。見逃しの２件は、一次検査では異常と判定したが、検査技術者の確認ミスにより二次検査が行われず、結果として、異常値検体としてNSRDセンターに報告されなかった。

d. ブラインドサンプル(BLS)導入による精度管理（試行）： 検体受付から結果報告までの日数を現行法と比較すると、BLS 異常値検体では２、３日にピークがあり、現行の外部精度管理検体では６～８日にピークがみられた。BLS は一般新生児検体とは別扱いになっていると推測される。

(3) 検査後の精度管理

全国のスクリーニング体制整備状況予備調査： 検査機関45施設中45施設から回答があった。正式にコンサルタント医師として委嘱しているのは、45 自治体のうち 20 施設（44％）のみであ

った。45 名の医師からの回答があり、担当している検査機関は 30 施設であった。TMS のコンサルタントとしては、自分が兼任 16 名、他にいる 12 名、医師がいない 1 名であった。稀少疾患の診療支援ネットワーク体制を作るために、各自治体で中核機関、中核医師が指定されて全国ネットワークを利用できる体制が望ましい。

7）新生児MS事業の費用対効果の研究

(1) 日本におけるタンデムマス・スクリーニングの費用対効果分析

表５に示すように、タンデムマスの採血検査費用を2,000円と仮定すれば便益比は6.44倍、8,000円かかるとすれば1.73倍と計算された。これを予防接種の費用便益比と比較すると、タンデムマス・スクリーニングは、予防接種のHPVワクチンとおおむね同等、ヒブワクチン、肺炎双球菌ワクチンよりは優れていると推定された。一部の予防接種では便益の確認できないものもある。またタンデムマス対象疾患の中には、治療をしなくても無症状で経過するような症例については計算に入れていない。今後の課題である。

表５．わが国の定期接種化ワクチンとタンデムマス・スクリーニングの費用対効果の比較

	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	1.73～6.44	71～143 億円
水痘ワクチン	4.0 以上	522 億円
ムンプスワクチン	5.2	379 億円
ヒブワクチン	0.25～2.08	-322～477 億円
肺炎双球菌 7 価ワクチン	1.08	51 億円
HPV ワクチン（子宮頸癌）	1.94～4.90	305～1263 億円

BCR=増分費用便益比、NET=増分純便益

(2) タンデムマス・スクリーニングの費用対効果分析の国際比較

文献から日本と米国、豪州の費用対効果分析を比較した。表６に示すように米国の BCR は日本よりやや高い。一方 NET の方で日本の 1 QALY の金銭価値（600 万円）に合わせると、米国で 22.53～56.14 億円、豪州では 5.51～26.25 億円となり、日本よりやや低い。

表６．タンデムマス·スクリーニングの費用対効果：海外との比較

	出生数	増分便益費用比（BCR）	増分純便益（NET）
日本（2009）	107 万	1.73～6.44	71～143 億円
米国（2009）	430 万	9.32（4.34～11.67）	34～84 億円
豪州（2006）	30 万	－	6～26 億円

参考文献：大日康史、臨床検査、2010；Norman R et al, Pediatrics, 2009；Feuchtbaum L Cunningham G, Pediatrics, 2006；Aaron E et al, Pediatrics, 2006.

8）産科医療機関との連携向上に関する研究

(1) 産科医、助産師のタンデムマス・スクリーニングに関する産婦人科医の意識調査

2011年にタンデムマスに関する厚労省母子保健課長通達が出た。2011年時点に行った神奈川県の産婦人科医の意識調査では、タンデムマス導入前後で「タンデムマス認知率」は51%→79%に増加した。

(2) 全国の産婦人科医会を対象とした各自治体のタンデムマス実施状況の調査

全国の産婦人科医会を対象に行った調査では、平成 24 年時点で、すでに開始 20 自治体、開始予定 9 自治体、まだ開始されてない自治体が 15 であった。課題点として以下のような点があげられた（抜粋）：①全部で 26 疾患を対象としている自治体があるなど、自治体によって実施形態に差が

ある。②実施するなら自治体独自で検査を行うべきである。③結果は陽性、偽陽性の場合のみに両親に伝え、陰性の場合は原則として伝えていないところもある。④タンデムマス検査について問い合わせても全く反応のない自治体もある。⑤検査を2県に委託しているため、検査結果が遅れることがある。精度管理体制が整い次第、1県にまとめたい。⑥検査で陽性の場合の医療機関等のフォロー体制構築が課題である。

9）その他の追加研究

これからの新生児 MS の取り組むべき課題として追加研究を行った

(1) 検討すべき新しい対象疾患

先天性免疫不全症のうち重症複合型免疫不全症（severe combined immunodeficiency, SCID）のスクリーニング法を検討した。血液ろ紙から DNA を抽出しリアルタイム PCR によってコピー数を測定した。そのコピー数で患者を検出できることを確認した。現在すでに米国 19 州で開始されている。これから世界的に普及すると思われ、日本に導入すべきかどうか検討する必要がある。

(2) 新生児 MS における遺伝カウンセリング

新生児 MS の親の心理社会的影響について調査した。これをもとに心理社会的側面に対する支援体制、遺伝カウンセリング体制整備が必要になる。

E．結論

平成 23 年 3 月に「タンデムマス法導入」に関する厚労省母子保健課長通達が出されて以来、タンデムマス法は平成 24～25 年度にかけて全国に普及すると思われる。本研究によって合計 195 万人のパイロット研究から、日本人では約 1 万人に 1 人の頻度で患者が発見されることがわかった。これは欧米や諸外国に比較して低い数値である（欧米では 4～5 千人に 1 人）。わが国でも諸外国と同様に、タンデムマス法導入による臨床的効果、費用対効果は良いことが明らかになった。

一方、36 年間が経過した新生児 MS の体制をタンデムマス導入を機に立て直しを図る好機でもある。以下のような解決すべき課題があげられる。

①稀少疾患の診療支援ネットワーク体制、②確定診断体制の整備、③タンデムマス検査施設の適正配置と適正な実施基準、④診断指標の検討による偽陰性、偽陽性例の低減、⑤精度管理体制整備、⑥患者家族と研究者、行政等との情報交換を通じた QOL 向上、⑦負担の少ない治療法の確立、⑧特殊ミルクの安定供給体制、⑨成人以後の医療支援、⑩患者登録、長期追跡体制の構築、⑪タンデムマスで発見される軽症病型の取り扱いとカウンセリングの指針の策定、⑫継続的な技術者の研修、社会啓発などがあげられる。

新生児MS事業は公的事業であり、その事業評価が重要である。自治体事業であるがゆえに温度差がある。新生児MSが小児の障害発生予防として貢献するためには、自治体ごとの新生児MS連絡協議会の設置、中核医師、中核医療機関の指定による全国ネットワークへアクセスできる体制が必要である。新生児MSのための診療ネットワーク、コーディネート、患者登録、精度管理、研修企画などを行う中央組織の設置も検討すべきである。

F．健康危険情報

特になし。

G．研究発表

別掲

H．知的財産権の出願・登録状況

特になし。

II．分担研究報告

1．効率的な体制、臨床的効果に関する研究
研究分担者　山口清次（島根大学医学部教授）

2．タンデムマス診断精度向上･維持、対象疾患設定に関する研究
研究分担者　重松陽介（福井大学医学部教授）

3．効果的な診療ネットワークの整備に関する研究
研究分担者　松原洋一（東北大学大学院医学系研究科教授）

4．患者のQOL向上に関する研究
研究分担者　大浦敏博（仙台市立病院小児科）

5．新技術を応用した有機酸血症治療法の開発
研究分担者　宮崎　徹（東京大学大学院医学系研究科教授）

6．検査体制、精度管理体制の質的向上に関する研究
研究分担者　原田正平（独立行政法人国立成育医療研究センター研究所室長）

7．新生児マススクリーニング事業の費用対効果の研究
研究分担者　大日康史（国立感染症研究所主任研究官）

8．産科医療機関との連携向上に関する研究
研究分担者　平原史樹（横浜市立大学生殖生育病態医学教授）

9．追加研究１　マススクリーニングの現状と必要性
研究協力者　野々山恵章（防衛医科大学校小児科学教授）
追加研究２　新生児マススクリーニングと遺伝カウンセリング
研究協力者　川目　裕（お茶の水女子大学大学院教授）

分担研究課題

効率的な体制、臨床的効果に関する研究

研究分担者　山口清次（島根大学医学部教授）

研究要旨

平成23年にわが国の新生児マススクリーニング（新生児MS）へのタンデムマス法の導入に関して厚生労働省母子保健課長通達が出されて以来、タンデムマス法が全国で導入されつつある。そこでタンデムマス法導入の臨床的意義、効率的な新生児MS体制の構築について検討し、平成22～24年度に以下のような研究成果を得た。

①発症時期：新生児期発症例は、有機酸代謝異常症では45％、脂肪酸代謝異常症では18％であった。新生児期発症例の予後は厳しいことが多い。

②転帰の比較：新生児MSで発見された有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症患者は、発症してから診断された患者に比べ明らかに予後が良好である。

③小慢事業登録患者数の推移：タンデムマス対象疾患の小慢事業登録患者数は、タンデムマスが普及してもあまり変化はみられなかった。乳児医療制度などが使えるためであろう。小慢事業のみでは患者の実態を必ずしも正確に測れない。

④SIDS、ALTE様症状で発症した症例の代謝検索： 302例を後方視的に調査した結果、3.3％に先天代謝異常が発見された。タンデムマスの普及によって発症前診断、あるいは救急の場で早期発見に貢献することが期待される。

⑤中鎖アシル-CoA脱水素酵素(MCAD)欠損症の日本人症例の遺伝子型と予後調査：日本人MCAD欠損症を臨床的に検討した。初回の発症年齢は3歳未満、日本人に特有のコモン変異（患者の対立遺伝子の45％を占める）のあること、発症前に発見された症例ではその後発症した者はなかったのに対し、発症後に診断された症例の9例中8例が突然死するか、神経後遺症を残した。発症前診断が重要である。

⑥液体試料中アシルカルニチンの安定性：2次検査等で使用される可能性のある血清などの液体試料中のアシルカルニチンは、常温に保存されたものでは7日後にはすでに加水分解によって低下することがある。保存条件に注意を払う必要がある。

⑦新しい遺伝子診断法の検討：遺伝子解析で変異の見つからない症例も少なくない。MLPA(Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)法の応用によって解決することがある。βケトチオラーゼ欠損症、HMG血症、CPT2欠損症、CACT欠損症についてその有用正を示した。

⑧リンパ球とHPLCを用いる酵素活性測定法の確立：2001～2012年の間にMCAD欠損症は新生児MS陽性者24例中16例、発症後精査群12例中6例を確定診断した。

⑨タンデムマス・スクリーニング精密検査の実態調査：宮城県では再採血率0.42％、千葉県で0.52％であった。最終診断は、栄養性ビタミンB12欠乏症、栄養性カルニチン欠乏症などが比較的多かった。軽症プロピオン酸血症や軽症シトルリン血症、あるいは無症候性メチルクロトニルグリシン尿症も見つかり、これらに対する今後治療の可否について検討課題である。