⑩古典型PKUの食事内容の検討：成人後に水溶性ビタミンの欠乏の懸念があることがわかった。新生児MSで発見された患者が年長になり成人してゆくにつれ、QOLを高めるフェニルケトン尿症（PKU）のための食事のレシピの研究も必要になるだろう。

⑪タンデムマス検査施設基準・検査実施基準の提言：欧米各国の作成した新生児MSガイドライン、これまでわが国で用いられてきた6疾患の新生児MSのガイドラインを参考にして、タンデムマス導入後の検査施設基準、検査実施基準を提言した。

おわりに：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、その事業評価、支援体制、精度管理体制などを整備して、社会啓発する必要がある。新生児MSが障害発生予防、患者のQOL向上を目指すべきである。

研究協力者

但馬　剛（広島大学大学小児科・助教）
原　圭一（呉医療センター小児科・医師）
深尾敏幸（岐阜大学大学院・教授）
高柳正樹（千葉県こども病院・医療局長）
坂本　修（東北大学病院小児科・准教授）
伊藤道徳（香川小児病院・副院長）
福士 勝（札幌ｲﾑﾉ･ﾀﾞｲｱｸﾞﾉｽﾃｨｯｸ･ﾗﾎﾞﾗﾄﾘｰ所長）
新宅治夫（大阪市立大学医学部教授）
長谷川有紀（島根大学小児科・助教）
山田健治（島根大学小児科・助教）
高橋知男（島根大学小児科・大学院生）
鈴木康之（岐阜大学医学部・教授）
呉　繁夫（東北大学大学院小児科・教授）
野々山恵章（防衛医科大学・教授）
今井耕輔（東京医科歯科大学小児科・准教授）
川目　裕（御茶ノ水女子大学大学院・教授）
松田一郎（熊本大学名誉教授）
折居忠夫（岐阜大学名誉教授）
戸松俊治（デュポン小児病院・教授）

A．研究目的

平成 23 年にわが国の新生児マススクリーニングにタンデムマス法の導入を積極的に検討するよう、自治体に向けて厚生労働省母子保健課長通達が出されて以来、現在全国でタンデムマス法が導入されつつある。そこでタンデムマス法導入の臨床的意義を明らかにし、効率的な体制を構築する目的で、対象疾患の自然歴の調査、確定診断技術の開発、食事療法の栄養改善、検査施設基準、実施基準を検討した。

B．研究方法

1）有機酸代謝異常症と脂肪酸代謝異常症の自然歴の検討

2001～2011 年の期間に、島根大学において発症後に診断した症例を対象に、疾患の内訳、発症時期について検討した。

2）新生児 MS 対象疾患の予後調査

(1) 新生児 MS で発見された患者と、発症後に診断された患者の予後を比較した。

(2) 新生児 MS で発見される患者数と小児慢性特定疾患登録患者数の動向を比較した。

(3) SIDS、ALTE 様の症状で発症し後方視的に代謝異常の見つかった患者を検討した。

3）精密検査法の開発向上

(1) 遺伝子検査の簡略化を目的として MPLA 法の応用について検討した。

(2) 酵素診断の簡略化を目的として、末梢リンパ球と液体クロマトグラフィーを用いる酵素活性測定法を開発し、実際の運用の問題点について検討した。

(3) 精密検査等で使用される血清を用いる場合のアシルカルニチン測定値の安定性について検討した。

4）実際のタンデムマス・スクリーニングにおける精密検査の実態

宮城県と千葉県における精密検査の方法と結果、および実際上の問題点について検討した。

5）食事療法の改善に関する検討

フェニルケトン尿症（PKU）を対象に、食事療法の実際上の問題点、栄養摂取量確保の問題、食事の偏りの問題、QOL を高める食事の在り方について検討した。

6）検査施設の在り方に関する検討

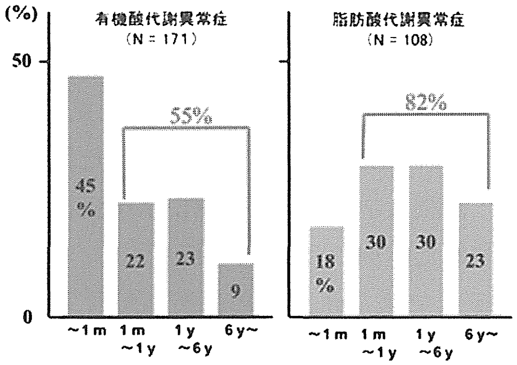
タンデムマス検査施設の適正配置、施設間の連携を検討する目的で、欧米諸国実施状況、２次検査体制について調査した。さらに、これまでにわが国で報告された新生児スクリーニング関連の施設基準、検査基準に加えて、海外の関連するガイドライン、文献等を調査し、タンデムマス・スクリーニングの「検査施設基準」と「検査実施基準」(案) をまとめた。

（倫理的配慮）患者の検査、実態調査で家族の承諾の必要な研究はすべて家族の同意の下に行われた。疾患を集計する際には、年齢や初発症状などから個人が特定できないよう、個人情報保護に配慮した。

C．研究結果

1）有機酸代謝異常症と脂肪酸代謝異常症の自然歴の検討

2001～2011 年の期間に、発症後に診断した患者の発症時期は図 1 に示すように、有機酸代謝異常症では約半数が新生児期に発症し、脂肪酸代謝異常症のそれは 18％であった。発症前に発見するという意味では、有機酸代謝異常症は新生児 MS で発見しても手遅れになる患者が多いかもしれない。



※2001～2011 年に島根大学で診断した患者

図１．発症後に診断された症例の初発時期

2）新生児 MS 対象疾患の予後調査

(1) 新生児 MS で発見された患者と、発症後に診断された患者の予後比較：表 1 に示すように、新生児 MS で発見された有機酸代謝異常症 70 例のうち、正常発達しているのは 58 例（83％）で、発症後に診断された 196 例で正常発達しているのは 28 例（19％）であった。

一方脂肪酸代謝異常症では、正常発達しているのは、新生児 MS での発見例 45 例中 40 例(89％)、発症後に診断された 52 例中 25 例（48％）であった。以上より新生児期 MS で発見された群の予後が良いことを示している。

表 1．新生児スクリーニングと発症後診断による患者予後の比較

疾患	スクリーニング診断（山口班：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)

(2) 小児慢性特定疾患治療研究（小慢）事業におけるタンデムマス対象疾患の患者登録の実態：タンデムマスを導入した新生児 MS を受けた新生児は平成 20 年以降 20 万人以上（全出生の約 1/5 以上）になった。小慢事業登録患者数は平成 17～22 年の期間中年度による変化はみられなかった。新生児 MS で発見された患者は、少なくとも乳幼児期前半は乳児医療等の制度があるため小慢事業を利用する例は少ないものと思われる。

(3) SIDS、ALTE 様の症状で発症した先天代謝異常症：島根大学で SIDS、ALTE 様の症状を主訴に依頼された症例のうち、10 例（3.3%）の症例にタンデムマスで発見できる疾患が含まれていた。タンデムマスを導入した新生児 MS の普及によって、これらの発症防止に貢献し、また先天代謝異常症でなくてもタンデムマス等の技術が急性期の病態解明に役立つことが期待される。

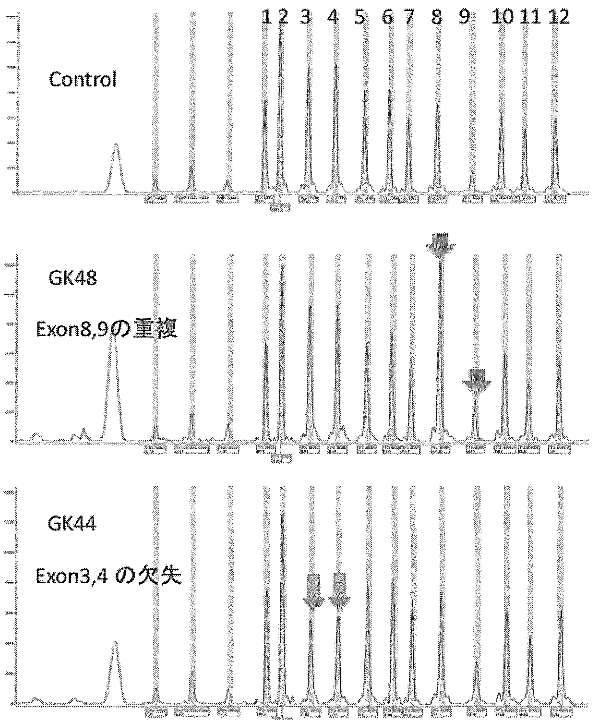


図 2. MPLA 法による T2 遺伝子の解析結果の例

3）精密検査法の開発向上

(1) 遺伝子検査における MPLA 法の確立：の簡略化と通常の変異解析で見逃しを防止する目的で、MPLA 法の応用について検討した。βケトチオラーゼ欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症、CPT2 欠損症、および CACT 欠損症を対象とした MPLA 法を確立して、通常の変異解析で同定できなかった遺伝子異常を診断できるようになった。図 2 にβケトチオラーゼ欠損症の T2 遺伝子の解析結果を示している。通常の変異解析で変異が同定できなかったにもかかわらず、MPLA 法によって GK48 ではエクソン 8－9 の重複（ヘテロホモ）、GK44 ではエクソン 3－4 の欠失（ヘテロ）が同定された。これらはイントロンの中にある Alu 配列の不均等組み換えによるものである。通常のゲノムを使った変異解析では見つからない。

(2) リンパ球と高速液体クロマトグラフィーを用いる酵素診断：2001～2012 年の間に MCAD 欠損症はタンデムマス NBS 陽性群 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、NBS 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。

(3) 精密検査等で使用される血清を用いる場合のアシルカルニチン測定値の安定性：血清、尿などの液体試料の中のアシルカルニチンは、室温に放置された場合、約 1 週間後には 50％近くが加水分解を受ける可能性があり、検体保存には注意を要する。また血液を遠心分離せずに放置すると溶血が起こり、血清中の長鎖アシルカルニチンは 3 日後には相当高い値をとることがわかった。液体中のアシルカルニチンの測定値を判読する時注意を要する。

4）実際のタンデムマス・スクリーニングにおける精密検査の実態

(1) 宮城県のタンデムマス・スクリーニング精密検査の実態：シトルリン血症 1 型の軽症例がタ

ンデムマスによって発見されるようになった。典型例ではCit 1,000以上であるが、軽症例では100～200μmol/L(基準値　38以下)で検出される。1年以上フォローした時点では無症状で、高アンモニア血症も認めなかった。同様な問題として軽症プロピオン酸血症もある。タンデムマス・スクリーニングにおいてのような症例に対する診療ガイドラインを作る必要がある。

また平成24年の検査総数は13,176件で再検査は56件（再検率0.42%）で、精密検査は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。

(2) 千葉県における精密検査の実態：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）。この他、母性メチルクロトニルグリシン尿症1例と抗生剤の投与症例によるカルニチン欠乏があった。

5）食事療法の改善に関する検討

フェニルケトン尿症（PKU）/高フェニルアラニン血症（HPA）における食事療法の実際上の問題点、栄養摂取量確保の問題、食事の偏りの問題、QOLを高める食事のレシピについて検討した。

古典的PKUとBH4反応性HPAの食事記録を検討したところ、古典的PKUでは特殊ミルクと自然食品から摂取するタンパク質、ビタミン、ミネラル量が少ない傾向があり、成人後に水溶性ビタミン等の栄養素が不足気味になることが示唆された。特に妊婦では注意を払う必要がある。本来、治療用タンパク代替物では補えないビタミンやミネラルは自然食品から摂取する必要があるが、しかし、食事全体の低フェニルアラニン量を前提に、ビタミン・ミネラルを増量することは容易ではない。成長期以降のPKU患者の栄養不足に陥ることを予防するために、①ビタミン・ミネラルの総合サプリメントの利用、②低たんぱく、高ビタミン・ミネラルの食材の利用、③フェニルアラニン除去ミルクの摂取などの工夫が必要である。食事に対する意欲が湧くことを目的にレシピを作成した。

6）検査施設の在り方に関する検討

タンデムマス検査施設の適正配置、施設間の連携を検討する目的で、欧米諸国実施状況、2次検査体制について調査した。さらに、これまでにわが国で報告された新生児スクリーニング関連の施設基準、検査基準に加えて、海外の関連するガイドライン、文献等を調査し、タンデムマス・スクリーニングの「検査施設基準」と「検査実施基準」(案)をまとめた。

(1) マススクリーニングのガイドライン：各国の新生児MSの検査施設ガイドラインの抜粋を表2に示している。国際マススクリーニング学会のそれは、具体的数字まで示してないが、各国のそれでは具体的になっている。

上記のガイドラインに沿って、表3に示すように欧米各国ではタンデムマス導入を機に従来の検査施設が集約化される傾向にある。わが国でも一部隣県と調整して集約化される傾向があるが、依然として自治体の壁があり出生1万の自治体でもタンデムマスを独自に導入するところも少なくないのが現状である。

表 2. 諸外国の検査施設ガイドラインの例

国、組織	ガイドラインの内容
国際マススクリーニング学会	a) 大規模な集中化された検査室で実施 b) 必要な専門的技術・知識を備え、検査施設としての認定（ISO, CLIA）を取得 c) スクリーニング検査過程の外部評価委員会による評価
米国 （全米州立衛生研究所協会、小児科学会）	a) 新生児スクリーニング検査施設では年間 3 万検体以上とすべき b) 新生児スクリーニング検査施設は CLIA '88 の要求基準、認定
ドイツ （小児科学会、新生児学会、新生児スクリーニング学会等）	a) 全ての検査を同一施設で実施 b) 年間 10 万検体を処理 c) 連邦政府のガイドラインに基づく精度保障システムの確保：ISO15189 で認証 d) 年間 1 回の" Quality Report for the Board of Insurance"の作成
オーストラリア （オーストラリア人類遺伝学会；HGSA）	a) 大規模な集中化された検査室で実施 b) 検査施設として認定（ISO, CLIA）を取得/外部評価委員会による評価 c) HGSA が精度管理プログラムを実施

表 3. 欧米諸国の検査施設の集約化

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	52 万	7ヶ所
ドイツ	70 万	15→10 ヶ所
英国	80 万	26→10 ヶ所
イタリア	60 万	32→10 ヶ所
オランダ	10 万以上	5ヶ所
ベルギー	10 万以上	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 1ヶ所
オーストラリア	25 万	5州（2〜9万/施設）

(2) わが国の新生児 MS 精度管理指標の作成：検査前、検査時、および検査後の精度管理の指標を従来の対象 6 疾患の時の指標を参考にして作成して提言した。

検査前の精度管理では、表４に示すように、採血日齢、採血から検査機関受付までの日数、検査不能検体の理由と割合及び採血の実施率、低出生体重児の割合と 2 回目採血の実施率等が指標と必要である (表 1)。

検査時精度管理では、表５に示すように、迅速な検査実施体制の確保、スクリーニングで要求される機器（タンデム質量分析システム）の性能の確保、統計学的内部精度管理の実施、外部精度管理への参加、適切なカットオフ値の設定のための

定期的な妥当性の検証等である。

検査後の精度管理は、表６に示すように、再採血及び精密検査対象者などのスクリーニング陽性例への迅速な対応の確保と検査結果の評価するため、再採血対象例の再採血日齢、精査対象例の精査受診日齢、確定診断日齢、治療開始日齢、最終診断名等が指標となる。

表４　検査前精度管理

・採血日齢
　−4日から6日目採血の確保
　　採血日齢によるアミノ酸及びアシルカルニチンの変化
・採血から検査機関受付までの日数
　−採血後の速やかな検体の送付の確保
　　濾紙血液アミノ酸・アシルカルニチンの低下、検査の遅れ
・検査不能(不備)検体の原因と割合、再採血の実施率
　−検査不能検体の低減
　　2回目採血による負荷の軽減
・低出生体重児の割合、2回目採血の実施率
　−出生体重2,000g未満児の2回目採血の確保

表５．検査時精度管理

・迅速な検査体制
　−検査開始日
　−検査結果判定日齢
・機器の性能レベルの設定とモニタリング
　−使用する機器（タンデムマスシステム）の性能保証レベルの設定とモニター
　−機器の最適化とアミノ酸・アシルカルニチン溶液による管理
　−トータルイオンクロマトグラムのチェック（形状、ベースシグナル）
・内部精度管理の基準設定とモニタリング
　−安定同位体含有アミノ酸・アシルカルニチン内部標準溶液のイオン強度の測定内、測定間変動の管理
　−内部精度管理検体（低・中・高の3濃度）によるX-R管理図
　−新生児検体の分布の変動の管理；日、月、年、試薬ロット変更時
　（平均値・標準偏差、中央値＋パーセンタイル値；0.1, 1, 25, 75, 99, 99.9）
・外部精度管理へ参加
・適切なカットオフ値の設定と妥当性の検証
　−設定カットオフ値による陽性率の確認、シミュレーションによる陽性率の検討とカットオフ値の検証を定期的に実施

表６．検査後精度管理

・再採血対象例の再採血日齢
　−再採血の速やかな実施
・精密検査対象例の受診日齢
　−精密検査の速やかな実施
・確定診断日齢、診断疾患名、治療開始日齢
　−スクリーニング結果の精度の検証（PPV：陽性的中率）
　−スクリーニング結果の全国集計への協力

(3) わが国のタンデムマス・スクリーニングの検査施設基準、検査実施基準の提言：地域格差、施設格差のない高品質な新生児 MS の提供サービスを保証するために「検査施設基準」と「検査実施基準」(案) を作成した。

「検査施設基準」では、①検査機能として偽陰性例を最小化し、適正な偽陽性率と陽性的中率を確保できる能力を有していること、②精度保証体制として施設責任者、精度管理責任者および検査担当者などの責任体制の明確化、③施設規模と要件として検査施設は年間３万検体以上の検査を受託できる能力、④タンデムマス検査専任検査技術者の配置、⑤コンサルタント医師の設置、⑥全ての関係機関・関係者による密接な連携体制の確立を要件とした。

「検査実施基準」では、精度保証・精度管理基準、基準への適合度の評価方法、評価結果をもとに実施する改善方法を規定し、高品質・均質な検査の実施を目標とした。

D. 結論

タンデムマス法を導入した新生児 MS で発見された患者では、何らかの症状が出てから診断された患者に比べ、神経予後は明らかに良好であることがわかった。患者追跡体制が必要であるが、小児慢性特定疾患事業に登録された患者は乳児医療等の別の医療支援制度があるため、患者実態調査の情報は限られていると考えるべきである。精密検査等で血清や尿などの液体試料を用いて分析する場合アシルカルニチン測定値は保存条件によって影響を受ける。通常の遺伝子解析では変異の見つからないこともあるが HLPA 法などの応用が有用である。確定診断として、リンパ球と HPLC を用いる MCAD 欠損症、VLCAD 欠損症の酵素診断法がほぼ確立された。しかし検体の保存環境には注意が必要である。実際の新生児 MS で再採血率は 0.5 前後にできる。一刻を争う真の先天代謝異常症の患者数の数倍は「栄養性ビタミン欠乏」、「栄養性カルニチン欠乏」などがあった。さらに新生児 MS で発見される「軽症プロピオン酸血症」や「軽症シトルリン血症」の治療の要否については今後の課題である。長期患者追跡によるエビデンスが必要である。さらにけんさのしつのちいきかくさをなくし、新生児 MS の質の維持向上を図るために検査施設基準、検査実施基準を提言した。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

論文発表、学会発表については別掲。

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

分担研究課題

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）

研究要旨

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を行い以下のような成果が得られた。

1）受検新生児が増加し累積数が 200 万に達するとともに、診断された対象疾患患児も 200 人を越え、ほぼ全ての対象疾患がスクリーニングで発見された。

2） 対象疾患患児の予後調査では、特に脂肪酸酸化異常症患児の多くは良好な成長発育を認めている一方、メチルマロン酸血症や尿素サイクル異常症の新生児発症重症病型患児については生命予後や神経学的予後が充分でない例があり、更なる治療法の開発が期待された。

3） 精度管理については、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し、平均値や標準偏差により検査施設間のデータ評価が行えることを示した。更に分析の標準化のための指針が作成され、標準濾紙血検体を利用した精度管理が準備出来た。

4）偽陰性例の調査により、スクリーニング指標とカットオフ値が再検討され、精密検査システムの改良が行われた。

5）対象疾患の再評価が行われ、二次対象疾患の内 CPT-2/トランスロカーゼ欠損症と全身性カルニチン欠乏症は一次対象疾患とし、二次対象疾患の内、高チロシン血症 1 型、高アルギニン血症、HAD 欠損症を削除すべきであることが提言された。

研究協力者

花井潤師（札幌市衛生研究所）
野町祥介（札幌市衛生研究所）
佐々木純子（岩手県予防医学協会）
北川照男、石毛信之（東京都予防医学協会）
稲岡一考（大阪府母子保健総合医療センター）
酒本和也（大阪市環境保健協会）
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）
田崎隆二（財団法人化学及血清療法研究所）

A．研究背景と目的

タンデムマス・スクリーニング対象疾患は希少疾患であり、そのスクリーニングの妥当性や意義を明らかにするためには大規模試験研究が必要である。これまでの研究成果を踏まえ、対象疾患は見逃しがきわめて少なく、早期治療が障害発生の予防・軽減に効果的である一次対象疾患とそれ以外の二次対象疾患に分類されたが、二次対象疾患の扱いについては更に慎重な検討が求められる状況であった。

この研究の目的は、検査施設の分析データを踏まえた患者データを収集することで精度管理体制を検討すること、わが国における対象疾患患者頻度を明らかにすること、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ことである。更にまた、二次検査法の開発や精密検査法の開発により、スクリーニングシステムの精度を更に高めることである。

B．研究方法

1）タンデムマス・スクリーニング実施と対象疾患患者調査

研究分担者・協力者の所属する施設と、自治体でのスクリーニング事業を担っている検査機関から、

スクリーニングに関するデータを収集した。

2) 発見患者予後調査

検査機関を通じて、発見患者の担当医から、発見患者に関する治療と予後に関する情報を収集した。

3) 精度管理と対象疾患

スクリーニング指標とカットオフ値に関する精度を検証するために、検査施設毎の非疾患新生児の測定値の分布を調査した。また、タンデムマス・スクリーニング実施地域での対象疾患発症者調査データを収集し、発見出来なかった例の発見に努めた。

4) 二次検査や精密検査の検討

再採血率を低減し患者発見精度を向上させる目的で、初回濾紙血を用いた二次検査法として GC/MS による有機酸分析の有用性を検討した。また、血清を用いた再採血検査（アシルカルニチン分析）や、末梢リンパ球を用いた脂肪酸酸化能検査の有用性についても検討した。

C．研究結果と考察

1) タンデムマス・スクリーニング実施と対象疾患患者調査

表 1 に示したように、平成 23 年 3 月に出された厚生労働省母子保健課長の通達を受けて平成 24 年度にかけてスクリーニング実施自治体が急増し、平成 24 年末には、年間受検新生児数は実質的に出生数の半数を超える状況になった。それに伴い発見患者数も増加し、一次対象疾患の患者は、超希少疾患であるヒドロキシメチルグルタル酸血症以外、診断され、診断指標に関するデータは蓄積されている。ヒドロキシメチルグルタル酸血症についても、乳児期早期に発症後診断された患児の保存新生児期濾紙血の分析により、診断指標の評価は出来ている。

累積受検者数約 200 万新生児の時点での疾患別頻度は、プロピオン酸血症が 1/45,000 と最も多く、次いでフェニルケトン尿症が 1/53,000、シトリン欠損症 1/85,000 となった。脂肪酸酸化異常症全体の頻度は 1/34,000 であり、MCAD 欠損症が 1/108,000 と最も高頻度であった。

2) 発見患者予後調査

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。

尿素サイクル異常症であるアルギニノコハク酸尿症患児 2 例はともに遅れが見られており、シトルリン血症 5 例中 1 例に遅れが見られた。尿素サイクル異常症は重症例の割合が多く、高アンモニア血症コントロールに困難が伴うようであった。

有機酸代謝異常症では、メチルマロン酸血症 13 例中 2 例が死亡、3 例に遅れが見られた。メチルマロン酸血症においても、新生児期発症の重症型は肝移植などの高度医療での対応が必要であり、更に治療法について検討が必要と考えられた。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においても、新生児期発症の重症型では同様の対応が必要であった。

脂肪酸酸化異常症では、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 例が死亡していた以外、概ね良好な成長発達を示していた。

3) 精度管理と対象疾患

札幌市衛生研究所が中心となり、タンデムマススクリーニング実施検査施設での分析データを調査した。主要スクリーニング指標に関して、各施設での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、平均値や標準偏差のばらつきが確認できた。各施設の測定値の統計学的比較を容易にするため、今回用いた共通のツールを積極的に活用すべきであること、更に、稀少疾患発見例での情報共有をはかる上で、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。

一方、この 3 年間で CPT-2 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。

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 CPT-2 欠損症児の場合、従来の C16 アシルカルニチンと C18:1 アシルカルニチンの濃度を指標としたカットオフ値では新生児期濾紙血分析で陽性とならず、(C16+C18:1)/C2 を主たるスクリーニング指標とした場合に陽性となった。その後のスクリーニングでは、後者の指標及びカットオフ値が利用され、複数の CPT-2 欠損症児が発見されている（表２）。CPT-2 欠損症は、VLCAD 欠損症や

MCAD 欠損症と共に、タンデムマス・スクリーニング実施地域以外での乳幼児突然死や脳症発症の主たる原因疾患となっており、一次対象疾患としてスクリーニングすべきである。

表1　タンデムマス・スクリーニング試験研究結果［～2012. 11］

（疾患名）	福井大	島根大	札幌市	東京都	化血研	大阪府	大阪市	神奈川県	千葉県	岩手県	さいたま市	岡山県	北海道	（総計）
脂肪酸酸化異常症														57
CPT 1 欠損症	2	2			1									5
CPT 2 欠損症	*5*			*1*						*1*				*7*
VLCAD欠損症	2	3	1	1	1	1	3							12
MCAD欠損症	4	1	4	4	1	1		2	1					18
TFP欠損症	1			1										2
ｸﾞﾙﾀﾙ酸尿症２型	*2*		*2*	*1*		*1*								*6*
ｶﾙﾆﾁﾝﾄﾗﾝｽﾎﾟｰﾀ異常症	*2*		*2*		*1*	*1*	*1*							*7*
有機酸代謝異常症														86
ﾒﾁﾙﾏﾛﾝ酸血症	6	6			1	3		2						18
ﾌﾟﾛﾋﾟｵﾝ酸血症	11	4	7	2	4	3	5	3	2			1	1	43
ｲｿ吉草酸血症	1	1		1										3
複合ｶﾙﾎﾞｷｼﾗｰｾﾞ欠損症	1					1				1				3
3MCC欠損症	3	2	1	2	2	1		1	1					13
ｸﾞﾙﾀﾙ酸尿症１型	3				2	1		1						7
アミノ酸代謝異常症														72
ﾌｪﾆﾙｹﾄﾝ尿症	10	5	5	4	2	9	1		1					37
ﾒｰﾌﾟﾙｼﾛｯﾌﾟ尿症						1								1
ﾎﾓｼｽﾁﾝ尿症				1		2								3
ｼﾄﾙﾘﾝ血症１型	1	2			1	1	1							6
ｱﾙｷﾞﾆﾉｺﾊｸ酸尿症	1	1												2
ｼﾄﾘﾝ欠損症	*10*			*4*	*1*	*5*					*2*		*1*	*23*
＜患者数＞	65	27	16	17	17	31	10	9	5	2	2	1	2	215
2010. 1~ 12	2	2	2	2	4	5	3	1	1					22
2011. 1~ 12	5	4	2	2	2	7	3	1	3	2	1			32
2012. 1~ 11	6	3	6	8	1	4	1	6	1	0	1	1	2	40
＜ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ総数＞	643,368	205,790	124,139	162,422	226,547	296,889	84,744	82,533	75,867	13,737	2,522	15,192	16,237	1,949,987
2010. 1~ 12	51,071	31,052	16,664	18,707	33,834	52,105	23,420	1,464	7,798					236,115
2011. 1~ 12	51,622	36,410	16,259	19,193	27,362	50,543	23,173	18,148	34,389	10,229	790			288,118
2012. 1~ 11	47,414	24,323	14,954	72,962	34,174	46,480	20,977	61,566	41,478	9,508	1,732	15,192	16,237	406,997

［註-1］ 斜体は2次対象疾患

［註-2］ 2012.4.開始の宮城県、岐阜県、京都府、和歌山県、香川県、高知県、及び 2012.7. 以降開始の自治体が、発見患者の確認が充分でないので、含まれていない。

［略語］ CPT1:カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1、CT: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、3MCC:3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ

表2 CPT-2 欠損症のタンデムマス・スクリーニング指標と発見例（発見年順）

スクリーニング指標	C16	C18:1	(16+C18:1)/C2	C0
カットオフ値	3.0 nmol/ml	(−)	0.62	(−)
（患者）				
A	10.8	4.7	1.02	29.0
B	12.2	6.1	3.26	14.9
C	4.8	1.5	1.60	10.0
＜偽陰性例＞	3.5	1.7	0.75	25.3
D	5.6	3.6	2.30	13.0
E	3.5	1.2	0.77	13.3
F	8.4	3.0	1.76	14.3

同様に、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、タンデムマス・スクリーニング実施地域以外で、代謝不全を伴う脳症を発症した例が経験され、同様に一次対象疾患としてスクリーニングすべきである。

もう1例の偽陰性例であるメチルマロン酸血症患児は、1歳時にノロウイルス感染に伴い著しいケトアシドーシスを呈し、尿有機酸分析でメチルマロン酸の中等度排泄を指摘された。それまで発達は正常であり、B12 投与によりメチルマロン酸排泄量が減少し、酵素活性測定も踏まえ、B12 反応型メチルマロン酸血症と診断された。新生児期濾紙血の C3 値は 4.8nmol/ml とカットオフ値を越えていたが、C3/C2 は 0.23 とカットオフ値を下回っていた（表3）。このような例を診断するためにはカットオフ値を低下させて対応する必要があるが、その場合再採血率が増加しスクリーニングシステムに負荷をかけることになるので、例えばGC/MSによる濾紙血中メチルマロン酸濃度測定を二次検査として行う必要がある。今後の検討課題である。

表3 タンデムマス・スクリーニングで発見されたメチルマロン酸血症患児の濾紙血中メチルマロン酸濃度とスクリーニング指標

	メチルマロン酸		カルニチン	(nmol/ml)
(患者)	(nmol/ml)	C3	C3/C2	C0
A	321.9	11.4	0.80	14.8
B	219.7	7.1	0.52	12.3
C	347.1	12.0	0.63	10.9
D(B12反応型)	238.3	10.0	0.61	18.3
E(B12反応型)	24.5	7.1	0.53	24.4
F(B12反応型)	24.2	6.5	0.68	39.1
G(B12反応型)：偽陰性例	**11.0**	**4.8**	**0.23**	**19.3**
(対照新生児)	0.34±0.11	2.7±1.2	<0.25	35.2±11.5

4) 二次検査や精密検査の検討

初回濾紙血を用いた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出来た。

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出来ることが判明し、その診断と治療の指針に利用出来ると考えられた。

また、グルタル酸とエチルマロン酸濃度はグルタル酸血症Ⅰ型やⅡ型の診断に利用出来る可能性が示され、2-ヒドロキシイソ吉草酸と2-ヒドロキシイソカプロン酸濃度についてはメープルシロップ尿症の診断に利用出来るのではないかと検討を行っている。

D. 結論

図1に示したように、この3年間の研究成果を踏まえ、一次対象疾患を増やし、2次対象疾患についても削除する疾患を確定し、効果的で有意義なタンデムマス・スクリーニングシステムが遂行されるべきである。

E. 研究発表

（巻末に別掲載）

F. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

一次対象疾患（16疾患）	二次対象疾患（9疾患）
見逃し例はきわめて少ない 早期治療が障害発生の予防・軽減に効果的と判断される疾患 （一部に「超重症病型」* があります）	現段階では「検討段階」としている疾患 （理由）新生児期に見逃す可能性がある または、確定診断が必ずしも容易でない または、治療効果が確実ではないなど
1 フェニルケトン尿症	17 ~~高チロシン血症1型~~
2 メープルシロップ尿症	18 ~~アルギニン血症~~
3 ホモシスチン尿症	19 シトリン欠損症
4 シトルリン血症（1型）	20 3-ケトチオラーゼ欠損症
5 アルギニノコハク酸血症	21 CPT2 欠損症
6 メチルマロン酸血症	22 TRANS 欠損症
7 プロピオン酸血症	23 全身性カルニチン欠乏症
8 イソ吉草酸血症	24 グルタル酸血症2型
9 メチルクロトニルグリシン尿症	25 ~~SCHAD 欠損症~~
10 HMG 血症	
11 複合カルボキシラーゼ欠損症	
12 グルタル酸血症1型	
13 MCAD 欠損症	
14 VLCAD 欠損症	
15 TFP(LCHAD) 欠損症	
16 CPT1 欠損症	

図1　タンデムマス・スクリーニング対象疾患（最終案）

分担研究課題

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）

研究要旨

わが国における新生児タンデムマス・スクリーニング対象疾患に対する効率的な診療ネットワーク、とくに確定診断検査の実施体制について検討を行った。本研究班として実態調査を行った結果、全国で少なくとものべ52項目の確定診断検査が提供されていることが判明した。しかしながらこれらの検査提供体制についてはその継続性に問題があると考えられた。今後、安定した検査提供を担保できる人的・財政的基盤の整備と全国的なシステム構築と拠点整備が課題と考えられる。

研究協力者

青木洋子　（東北大学・准教授）

新堀哲也　（東北大学・助教）

小松崎匠子（東北大学・医員）

A．研究目的

わが国においてタンデムマス導入による新生児マススクリーニングシステムを構築するにあたり、各疾患の確定診断をおこなう診断支援体制を整備することが不可欠である。具体的には、ガスクロマトグラフィー／マススペクトロメトリー（GC/MS）による代謝産物の一斉分析（化学診断）、酵素活性の測定（酵素診断）、DNA診断などの遺伝学的検査を提供する必要がある。これらは、新生児スクリーニングのバックアップという観点から、半恒久的に安定した検査提供体制が望まれる。従来、これらの検査は各疾患の研究を行う施設（おもに大学研究室）が研究の一環として研究費で負担しながら提供してきた。しかしながら、全国的な規模でタンデムマス・スクリーニングが実施された場合には、そのような形での実施はきわめて困難だと予想される。

また、単なる診断検査提供だけではなく、主治医が診断をおこなうプロセスを支援するとともに、治療をおこなうにあたっての医学的な助言を提供すること、さらには陽性患者に対する情報提供、心理的支援、社会的支援も重要である。

本分担研究では、わが国における新生児タンデムマス・スクリーニング対象疾患に対する効率的な診療ネットワーク、とくに確定診断検査の実施体制について検討を行った。具体的には、新生児タンデムマス・スクリーニング対象疾患に対する確定診断検査を行っている施設の実態調査を実施し、その結果を基に体制整備について考察した。

B．研究方法

日本先天代謝異常学会の理事・評議員を調査対象として、電子メールによって調査用紙を送付し、電子メール添付文書またはFAXによる回収をおこなった。また、これ以外に確定診断検査を行っていると考えられる施設に直接連絡をとり、提供している検査項目について調査した。

（倫理面への配慮）

本研究は、大学研究室および医療機関対象のアンケート調査であり、患者さんの医療情報や個人情報は含まれていない。また、遺伝子検査を実施する研究ではなく、遺伝学的検査関連のガイドラインには該当しない。

C．研究結果

13 施設により、のべ 52 種類の検査項目について提供がなされていることが判明した。各検査項

目について、使用する検体、結果報告までの期間、検査費用について情報を得た。これらを表1にまとめた。またこれらの情報（その後の追加情報を含む）を日本地図上に示した（図1）。

GC/MS 解析の提供施設は5か所、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、酵素診断が5か所（12 項目）、遺伝子診断が9か所（31 項目）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。

D. 考察

新生児マススクリーニング対象疾患に対する確定診断検査は、生涯にわたる治療を開始するための確証として極めて重要である。また、病型の確定をおこなって治療方針を決定する際にも有用である。たとえば、メチルマロン酸血症においてビタミン反応性かどうかを臨床的な負荷試験だけで確定することはしばしば困難である。遺伝学的にビタミン不応性である症例に対して漫然と B12 投与を行うべきではなく、より適切な食事療法を早期に開始する必要がある。また、遺伝カウンセリングへの情報提供を行い、次子の罹患リスクの推定を行うとともに、出生前診断などの選択肢を両親に提示することも必要である。

これらの検査には、一般臨床検査と異なる特殊な技術が必要とされ、院内で検査を実施することは実際上不可能である。平成 24 年より新生児マススクリーニング対象疾患である以下の 16 疾患が保険に収載された：フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、シトルリン血症（1型）、アルギニノコハク酸血症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、イソ吉草酸血症、メチルクロトニルグリシン血症、HMG 血症、複合カルボキシラーゼ血症、グルタル酸血症1型、MCAD 欠損症、VLCAD 欠損症、MTP（LCHAD）欠損症、CPT1 欠損症。

しかしながら、いずれの検査も検査会社による提供は行われていない。その理由として、検査の実費が保険点数より高額である、検査結果報告書作成に専門的な知識が必要であるが検査会社では対応が難しい、ということがあげられる。

そのため、現在わが国では、ごく少数の大学研究室や病院が、研究の一環としてこれらの臨床サービスを提供しているのが実情である。

実際に検査を提供している施設を探し当てるためには、学術論文の検索やクチコミによる以外になく、極めて困難である。本研究では、これらの施設のうち、学会誌や学会ウェブサイトなどで公表をしてもよいと回答した施設を一覧表としてまとめた。

しかしながら、これらの施設による検査提供は基本的には研究費で賄われており、研究費の逼迫、研究テーマの変更、 研究者の引退などが引き金となって提供体制が崩れる可能性があるという意見が、調査対象の複数施設から寄せられた。また、今後のタンデムマス普及にともなう検体数増加への対処も課題である。

さらに現在のところ、基本的には研究費で無償提供されているものが多いが、一部の施設では有料化を検討しており、今後、その費用負担や保険適用との兼ね合わせが課題と思われる。

E. 結論

新生児タンデムマス・スクリーニング対象疾患に対する確定診断検査の実態調査を実施し、公開可能な一覧表を作成した。今後、全国で発見されるスクリーニング陽性者の検査を依頼するにあたって重要な情報と考えられる。しかしながらこれらの検査提供体制についてはその継続性に問題があり、今後、安定した検査提供を担保できる人的・財政的基盤の整備と全国的なシステム構築と拠点整備が課題である。

F. 研究発表

（巻末に別記載）

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表１．　タンデムマス対象疾患に対する特殊検査が可能な施設一覧

	施設	対象疾患	使用する検体	結果報告までの期間	検査費用	備考（方法など）
GC/MS	札幌市衛研	有機酸代謝異常一般	尿		無料	札幌市内の検体のみ
	福井大学	有機酸代謝異常一般	尿	1週間	未定	
	千葉こども病院	有機酸代謝異常一般	尿	1週間	無料	
	島根大学	有機酸代謝異常一般	尿２～３ml	2週間（至急あり）	有料	12.000円、研究用は無料（NPOタンデムマス普及協会）
	民間検査機関	有機酸代謝異常一般	尿		有料	
	福井大学	脂肪酸代謝異常一般	血清	1週間	未定	
タンデムマス詳細分析	島根大学	脂肪酸代謝異常一般	血清 0.5 ml 血液ろ紙１スポット	1週間	有料	5.000円、研究用は無料 誘導体化法で分析
	島根大学	カルニチン欠乏症	尿 2-3mL＋血清 0.5mL（同時採取）	1週間	有料	5.000円、検査用は無料 血中クレアチニン濃度必要 尿クリアランスでパターン診断
	大阪市立大学	高フェニルアラニン血症	尿	1週間	未定	プテリジン分析
その他の化学診断	福井大学	VLCAD欠損症	へパリン加血	1ヶ月	無料	安定同位体標識脂肪酸負荷による脂肪酸酸化能・代謝ブロック測定
酵素診断	福井大学	CPT-2欠損症	へパリン加血	1ヶ月	無料	安定同位体標識脂肪酸負荷による脂肪酸酸化能・代謝ブロック測定
	福井大学	三頭酵素欠損症	へパリン加血	1ヶ月	無料	安定同位体標識脂肪酸負荷による脂肪酸酸化能・代謝ブロック測定
	福井大学	CPT-1欠損症	へパリン加血	1ヶ月	無料	安定同位体標識脂肪酸負荷による脂肪酸酸化能・代謝ブロック測定
	岐阜大学	β-ケトチオラーゼ欠損症	皮膚線維芽細胞	2ヶ月	無料	ケトン体代謝異常（SCOT欠損症など）の鑑別
	大阪市立大学	BH4 欠損症（DHPR 欠損症）	血液ろ紙	1週間	無料	
	島根大学	三頭酵素欠損症	皮膚線維芽細胞	2か月	無料	イムノブロット法、in vitro probe assay
	島根大学	グルタル酸血症２型	皮膚線維芽細胞	2か月	無料	イムノブロット法、in vitro probe assay
	島根大学	CPT2欠損症	皮膚線維芽細胞	2か月	無料	in vitro probe assay
	島根大学	全身性カルニチン欠乏症	皮膚線維芽細胞	2か月	無料	in vitro probe assay【modified】（開発、確認中）
	広島大学	MCAD欠損症	血液（白血球）	2か月	無料	
	広島大学	VLCAD欠損症	血液（白血球）	2か月	無料	
	北海道医療センター	シトリン欠損症	血液	1～3か月	無料	
遺伝子診断	北海道医療センター	プロピオン酸血症（軽症型）	血液	1～3か月	無料	
	北海道医療センター	MCAD欠損症	血液	1～3か月	無料	
	北海道医療センター	フェニルケトン尿症	血液	1～3か月	無料	
	東北大学	イソ吉草酸血症	血液	2～8週間	無料	
	東北大学	ｶﾙﾆﾁﾝｰｱｼﾙｶﾙﾆﾁﾝ ﾄﾗﾝｽﾛｶｰｾﾞ欠損症（TRANS 欠損症, CACT 欠損症）	血液	2～8週間	無料	

	東北大学	CPT1 欠損症	血液	2～8 週間	無料	
	東北大学	メチルマロン酸血症 （mut 型）	血液	7 週間	有料	オーファンネットジャパン（ONJ）経由
	東北大学	メチルマロン酸血症 （cblA 型）	血液	7 週間	有料	ONJ 経由
	東北大学	メチルマロン酸血症 （cblC 型）	血液	7 週間	有料	ONJ 経由
	東北大学	プロピオン酸血症	血液	7 週間	有料	ONJ 経由
	東北大学	CPT2 欠損症	血液	7 週間	有料	ONJ 経由
	東北大学	ホモシスチン尿症	血液	7 週間	有料	ONJ 経由
	東北大学	シトリン欠損症	血液 DNA	4 週間	無料	日本人高頻度遺伝子変異 11 種類の有無を検索。血液検体は検査会社などで DNA へ精製した後、送付の事。
	埼玉医科大学	MCAD 欠損症	血液 DNA	4 週間	無料	
	千葉大学 （公衆衛生）	マルチプルカルボキシラーゼ欠損症	血液	8 週間	有料	（ONJ 経由）
	岐阜大学	HMG 血症	血液 DNA	2 ヶ月	無料	
	岐阜大学	βケトチオラーゼ欠損症	皮膚線維芽細胞 血液 DNA	2 ヶ月 1 ヶ月	無料 有料	DNA 診断のみは、原則として ONJ 経由
	大阪市立大学	PKU（PAH 欠損症）	血液 DNA	1 ヶ月	無料	
	大阪市立大学	GTPCH 欠損症	血液 DNA	1 ヶ月	無料	
	島根大学	VLCAD 欠損症	血液	1 ヶ月	無料	アシルカルニチン分析、酵素活性等で、欠損が証明または濃厚な例の確定診断（それ以外は皮膚線維芽細胞）
	島根大学	MCAD 欠損症	血液	1 ヶ月	無料	アシルカルニチン分析、酵素活性等で、欠損が証明または濃厚な例の確定診断（それ以外は皮膚線維芽細胞）
	島根大学	三頭酵素欠損症	血液	1 ヶ月	無料	アシルカルニチン分析、酵素活性等で、欠損が証明または濃厚な例の確定診断（それ以外は皮膚線維芽細胞）
	島根大学	グルタル酸血症 1 型	血液	1 ヶ月	無料	アシルカルニチン分析、酵素活性等で、欠損が証明または濃厚な例の確定診断（それ以外は皮膚線維芽細胞）
	島根大学	グルタル酸血症 2 型	血液	1 ヶ月	無料	アシルカルニチン分析、酵素活性等で、欠損が証明または濃厚な例の確定診断（それ以外は皮膚線維芽細胞）
	島根大学	CPT2 欠損症	血液	1 ヶ月	無料	アシルカルニチン分析、酵素活性等で、欠損が証明または濃厚な例の確定診断（それ以外は皮膚線維芽細胞）
	島根大学	カルニチン欠乏症	血液	1 ヶ月	無料	アシルカルニチン分析、酵素活性等で、欠損が証明または濃厚な例の確定診断（それ以外は皮膚線維芽細胞）
	広島大学	MCAD 欠損症	血液	2 か月	無料	
	広島大学	VLCAD 欠損症	血液	2 か月	無料	
	広島大学	CPT2 欠損症	血液	2 か月	無料	
	熊本大学	シトリン欠損症	血液	2 か月	無料	

注意：

1）検査依頼する場合は、検体を採取する前に検査施設に連絡してあらかじめ承諾を得るとともに、検体採取・送付の方法について確認すること

2）遺伝子検査については、日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（2011 年 2 月）を遵守すること
（http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.html）

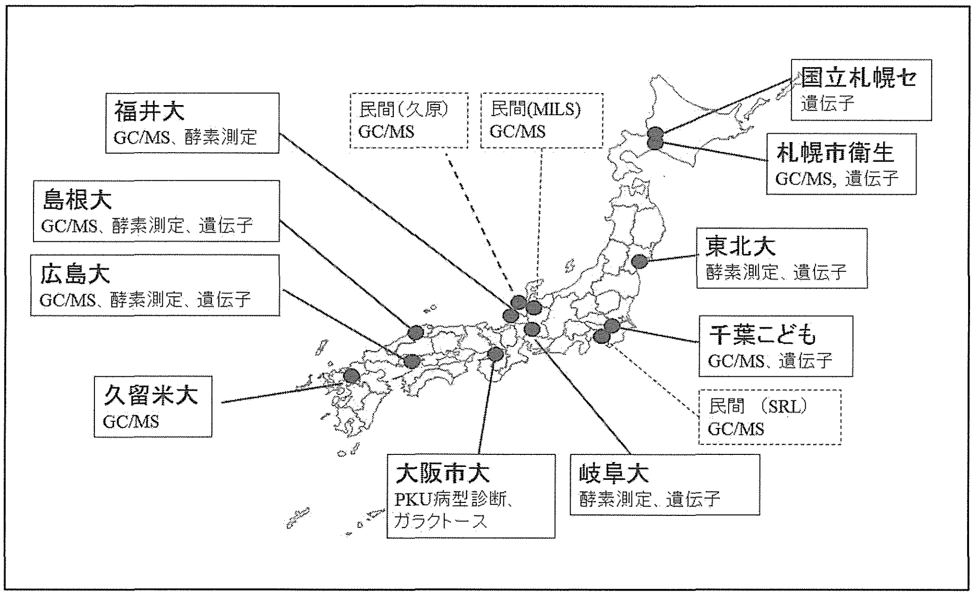


図１．　確定診断のための特殊検査提供施設

分担研究課題

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、東北大学小児科非常勤講師）

研究要旨

平成22年度は「有機酸・脂肪酸代謝異常症理解のために～家族向けガイドブック」を作成した。このガイドブックでは病気の説明のみならず、日常生活の注意点や有用な情報サイトも掲載した。23年度は患者会との連携、担当医が診断・治療について相談できるネットワークつくりについて言及した。24年度は治療に必要な特殊ミルクの安定供給における問題点を整理し、今後の公的補助の方向性を示した。患者のQOL向上のための課題として、患者会との定期的交流、陽性者へのカウンセリング体制の充実が挙げられた。

A．研究目的

新生児マス・スクリーニングで陽性となった患者・家族の要望、意見を収集し、どのような施策が必要か明らかにする。

B．研究方法

患者会との交流、医療関係者と家族のシンポジウムなどを共催し、患者・家族のQOLの向上に寄与する。さらに患者向けパンフレットの作成、特殊ミルクの安定供給に向けての活動を行った。

C．研究結果

1．「有機酸・脂肪酸代謝異常症理解のために～家族向けガイドブック」の作成

タンデムマスを用いた拡大新生児スクリーニングが全国的に普及しつつある。現行の6疾患に加えて、新たに有機酸・脂肪酸代謝異常症の早期発見が期待されている。これらの疾患は稀少疾患であり、知識の普及も進んでいない。拡大スクリーニングで発見された患者家族のQOLの向上を目指して、研究班では「有機酸・脂肪酸代謝異常症理解のために～家族向けガイドブック」を作製した。このガイドブックでは病気の説明のみならず、日常生活の注意点や有用な情報サイトも記載した。拡大スクリーニングによって発見される病気の理解、ネットワーク作りにこのガイドブックが有効利用されることが望まれる。

2．患者・家族との連携

保護者の不安の原因として陽性告知から診断確定に至る過程で、説明が十分されていないことが挙げられた。新生児マス・スクリーニング陽性時や精検時の説明にあたっては専門的知識が要求される。分娩施設、精検医療機関の担当者に対する啓発、情報サイトの公開、運用が必要である。地域ごとにコンサルタント医師を選任し、担当医が連携しながら診療できる体制を整備すべきである。また患者家族が利用できる情報サイトだけでなく、担当医が診断・治療について相談できるネットワーク作りも重要である。診断後のフォローに関しては、様々な職種の専門家が参加したフォローアップ体制作りが望まれる。成人以降の経済的問題も重要であり、医療費や治療食に掛かる費用に対する公的補助制度の確立が必要である。

3．特殊ミルクの安定供給への取り組み

新生児マス・スクリーニング対象疾患患者のQOLを考えるうえで、その治療に不可欠である特殊ミルクの問題は避けて通れない。今回、特殊ミルクの安定供給における問題点について整理した。薬価収載されている特殊ミルク2品目は20歳以降小児慢性特定疾患の適応が外れるため、経

済的負担が大きくなる。患者にとって治療用食品も高額であることより公的扶助が望まれる。登録特殊ミルク 25 品目は掛かる費用の 50%が公費、残りが乳業メーカー負担である。タンデムマス・スクリーニングの普及により対象患児の増加が予想され、公費の増額が望まれるところであるが、新規登録品を増やす余裕がないのが現状である。登録外特殊ミルク13品目は全額企業負担である。特に「ケトンフォーミュラ」と「低カリウム・中リンフォーミュラ」は使用量が多く企業の負担が過重になっている。何らかの公的助成の仕組みを考える必要がある。

D．考察

拡大新生児スクリーニングとは新たに有機酸・脂肪酸代謝異常症の患児を早期発見することより、多くの子どもたちを障がいから守ろうという事業である。このスクリーニングを効果的に生かすためには、患者・家族にもある程度病気のことを知って頂くことは重要である。このガイドブックにより病気のことや日常生活での注意点を良く理解することで患者のみならず､家族のQOLの向上が期待される。患者数が少ないため、患者家族が孤独感に陥ることが多いが、患者家族間でネットワークを作ることは重要である。このガイドラインが病気の理解のみならず、ネットワーク作りにも役立つことを願っている。

新生児マス・スクリーニングに関して、実際に陽性となった患者家族の意見をもとにその問題点を抽出した。表に段階別の必要とされるサポート体制をまとめた。対象疾患が希少疾患であるため、患者家族だけでなく医療関係者にも情報が不足しており、情報サイトの確立、情報交換のためのネットワーク作りが急務である。また、患者家族の QOL 向上には様々な職種の専門家により構成される支援体制の構築が必要である。

20 歳以降の経済的問題も深刻であり､早期発見された患者が経済的問題で治療が中断されないよう、何らかの公的援助が必要であると思われた。

先天代謝異常症に用いる特殊ミルクの問題点としては品目数が多く、それぞれの製造量は少ないことが挙げられる。その為、平均単価は一般調整粉乳の5倍と高額である｡商品化するにしても、供給量が少ないため採算を取ることは不可能であり、何らかの公的補助が不可欠である。

E．結論

新生児マス・スクリーニングで発見された患者・家族の QOL 向上に関する取り組みを行うにあたっては患者会との連携が重要である。今後陽性者に対する遺伝カウンセリング体制の充実が望まれる。

F．健康危険情報

無し

G．研究発表

1．論文発表

無し

2．学会発表

1) 知っておきたい特殊ミルクの知識．第 115 回日本小児科学会学術集会、モーニング実践講座．平成 24 年 4 月 22 日、福岡

2)アミノ酸代謝異常症とシトリン欠損症．第 3 回遺伝カウンセリングアドバンストセミナー．平成24 年 5 月 26 日、東京

3) 特殊ミルクの現状と課題．日本小児科連絡協議会　特殊ミルク安定供給のためのワークショップ．平成 24 年 11 月 11 日、東京

H．知的財産権の出願・登録状況

無し

表：スクリーニングで発見された患者・家族が必要としているサポート

【第一段階】

陽性の告知～精査～確定診断までの期間に必要なサポート

- 分娩施設への情報提供：産婦人科医会、助産師会との連携、協力体制を再構築
- 精検施設への情報提供：地域ブロックごとにコンサルタント医師を推薦、担当医と連携
- 情報サイトの提供：（例）札幌市衛生研究所、広島大学小児科の HP

【第二段階】

確定診断に至った家族が病気や治療法について正しく理解すること、この先の不安に対するサポート

- 対象疾患はすべて希少疾患～重症度も異なる、担当医も悩みながら治療している
  コンサルタント医師と担当医の連携：
  医師間での情報交換サイト JPMLC 他、https://jpmlc.org/
- 患者家族が利用できる情報サイト：
  こども健康倶楽部 http://kodomo-kenkou.com/
  ひだまりたんぽぽ http://pa-mma.web5.jp/

【第三段階】

成長に伴って変化する不安や疑問へのサポート

- 治療食に関する質問が最も多い：
  栄養士の協力による献立作り、患者会での料理実習
- 退院後、地域での相談窓口がない：
  医師を中心として、栄養士、看護師、保健師、遺伝カウンセラー、
  ソーシャルワーカー、教師などを含めたフォロー体制
- 欧米での体制

New England Consortium of Metabolic Programs（http://newenglandconsortium.org/）
National Information Centre for Metabolic Diseases
（http://www.climb.org.uk/special.htm）