

総 説

タンデムマス・スクリーニングの全国展開

重 松 陽 介

要 旨

本来、母子保健法に基づき国の事業として実施されるべきタンデムマス・スクリーニングは、全国展開において自治体の裁量で実施されようとしており、地域によっては必ずしも効果的に行われていない。また、本スクリーニングにより乳幼児期の突然死や脳症による脳障害を防止するためには、スクリーニング法だけでなく診断治療体制においていまだ改良の余地がある。地域では、厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長通知に示された要件を満たすべく、実施協議会などの連携実施体制を整備し対応する必要があるが、厚労科研パイロット研究の成果を踏まえ、このタンデムマス・スクリーニングが効果的に行われるために必要な配慮について解説した。

I. はじめに

平成23年3月に、厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長から都道府県・指定都市母子保健主管部(局)長に対して「タンデムマス法を用いた新生児マス・スクリーニング検査の導入を積極的に検討する等適切に対応していただくようお願いする」という内容で通知(以下、「課長通知」と略す)が出され、これを受けて全国の自治体では平成24年度からタンデムマス法を用いた新生児マス・スクリーニング検査が実施され始め、平成25年度中にはほぼ全国の自治体で開始される予定である。

この課長通知は、島根大学・山口清次教授を研究代表者とする厚生労働科学研究費補助金事業〔平成16年～平成21年〕(以下、「厚労科研山口班」と略す)の成果を踏まえて出されており、下記の点が付記されていた。すなわち、都道府県等と医療機関、検査機関等との連携体制の構築が不可欠であること、検査によって疾病であることが判明した児やその保護者に対する保健指導等のきめ細かい対応に努める必要があること、検査精度の維持向上を図る精度管理の実施体制の整備が必要であること、である。

このように新生児マススクリーニングは母子保健法を根拠とする国の事業であるはずであるが、2004年に事業費が一般財源化されたうえで自治体に委託され、事業実施の責任体制が明確でなくなっているように見える。このため、課長通知の意図するところが自治体担当者に適切に理解されず、経費削減による検査の実施を優先させてタンデムマス・スクリーニングを開始した自治体が少なからずあるのが現実である。

本稿では、筆者も厚労科研山口班の分担研究者として取り組んだ試験研究の成果を正しく理解していただけるよう、また、このタンデムマス・スクリーニングが効果的に行われるために必要な知見や配慮について解説したい。

II. タンデムマス・スクリーニングの基本

タンデムマス・スクリーニングとは、タンデム型質量分析計を用いて新生児濾紙血に含まれるアミノ酸や

National Newborn Screening by Tandem Mass Spectrometry in Japan

Yosuke SHIGEMATSU

福井大学医学部看護学科健康科学

別刷請求先: 重松陽介 福井大学医学部看護学科健康科学 〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3

Tel: 0776-61-3111

アシルカルニチンを一斉分析し、アミノ酸代謝異常症や有機酸代謝異常症、脂肪酸酸化異常症を網羅的に発見するスクリーニングシステムのことである。課長通知の中ではこの分析法を“タンデムマス法”と記されている。タンデムマス法の詳細については成書¹⁾を参照されたい。

アシルカルニチンとは、脂肪酸がミトコンドリアβ酸化系で処理されエネルギー(ATP)を産生する過程で作られる物質である。中性脂肪から遊離した長鎖脂肪酸は、ミトコンドリア膜に存在する酵素であるカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ(CPT)-1の作用でカルニチンと結合し長鎖アシルカルニチンとなる。長鎖アシルカルニチンはトランスロカーゼという輸送体によりミトコンドリア内に運び込まれ、酵素CPT-2により長鎖アシルCoAとカルニチンに分解される。長鎖アシルCoAはβ酸化系で処理され、中鎖アシルCoAから短鎖アシルCoAと鎖長が短くなり、それぞれの鎖長のアシルカルニチンができる。また、短鎖アシルカルニチンは、アミノ酸の異化過程、すなわち有機酸の代謝過程で生成される短鎖アシルCoAにカルニチンが結合することでも生じる。

脂肪酸に由来するアシル基の炭素の長さを使ってア

シルカルニチンを略称する。炭素数2のアセチルカルニチンは、C2と略す。C3は炭素数3のプロピオニルカルニチン、C16はパルミトイルカルニチンである。C5-DCはグルタリルカルニチンであるが、詳細は成書¹⁾を参照されたい。

上記のようにして生じるさまざまな炭素数のアシルカルニチンを一斉分析することにより、脂肪酸酸化異常症や有機酸代謝異常症に特徴的な変化を見出すことができる。

Ⅲ. 対象疾患の概要

表に、タンデムマス・スクリーニングの対象疾患の概要と試験研究での発見頻度を示した。個々の疾患の頻度は極めて稀であり、超希少疾患と呼ばれるべきであるが、対象疾患全体では約1万出生に1例であり、全国展開により年間100例程度の患児が発見される計算になる。わが国ではプロピオン酸血症の頻度が4万5千出生に1人と比較的高いが、その多くは軽症型である。欧米で1～2万出生に1人と高頻度で見つかるMCAD欠損症は、わが国ではその1/10程度の頻度である。

アミノ酸代謝異常症の上から3つは従来からのスク

表 1997～2012年までにタンデムマス・スクリーニングで発見された対象疾患患者

対象疾患	発見頻度	主な症状	治療の概要
(アミノ酸代謝異常症)	(1：27,000)		
フェニルケトン尿症	1：53,000	発達遅延	特殊ミルク・低蛋白食・BH4
メーブルシロップ尿症	1：1,950,000	酸血症、発達遅延	特殊ミルク・低蛋白食・飢餓時ブドウ糖輸液
ホモシスチン尿症	1：650,000	眼症状、血栓症、発達遅延	特殊ミルク・ベタイン
シトルリン血症Ⅰ型	1：330,000	高アンモニア血症昏睡、発達遅延	低蛋白食・安息香酸・アルギニン
アルギニノコハク酸尿症	1：980,000	高アンモニア血症昏睡、発達遅延	低蛋白食・安息香酸・アルギニン
(有機酸代謝異常症)	(1：23,000)		
メチルマロン酸血症	1：110,000	酸血症、腎不全、発達遅延	特殊ミルク・低蛋白食・B12・カルニチン・飢餓時対応
プロピオン酸血症	1：45,000	酸血症、痙攣、発達遅延、嘔吐発作	特殊ミルク・低蛋白食・カルニチン・飢餓時対応
イソ吉草酸血症	1：650,000	高アンモニア血症昏睡、異臭、嘔吐発作	特殊ミルク・低蛋白食・カルニチン
複合カルボキシラーゼ欠損症	1：650,000	高乳酸血症昏睡、湿疹、運動失調	ビオチン・低蛋白食・カルニチン・飢餓時対応
3-メチルクロトニルグリシン尿症	1：150,000	酸血症・嘔吐発作、昏睡	特殊ミルク・カルニチン・飢餓時対応
ヒドロキシメチルグルタル酸血症	-	低血糖昏睡、酸血症・嘔吐発作	特殊ミルク・低蛋白食・飢餓時ブドウ糖輸液
グルタル酸血症Ⅰ型	1：280,000	頭囲拡大、不随意運動の急性発症	特殊ミルク・低蛋白食・カルニチン・飢餓時ブドウ糖輸液
(脂肪酸酸化異常症)	(1：34,000)		
CPT-1欠損症	1：390,000	乳幼児期突然死、急性脳症	食事間隔を開けすぎない・MCT・飢餓時ブドウ糖輸液
CPT-2欠損症*	1：280,000	乳幼児期突然死、急性脳症、筋症状	食事間隔を開けすぎない・MCT・飢餓時ブドウ糖輸液
TFP欠損症	1：980,000	乳幼児期突然死、急性脳症、筋症状	食事間隔を開けすぎない・MCT・飢餓時ブドウ糖輸液
VLCAD欠損症	1：160,000	乳幼児期突然死、急性脳症、筋症状	食事間隔を開けすぎない・MCT・飢餓時ブドウ糖輸液
MCAD欠損症	1：110,000	乳幼児期突然死、急性脳症	食事間隔を開けすぎない・飢餓時ブドウ糖輸液
全身性カルニチン欠乏症*	1：280,000	乳幼児期突然死、急性脳症	カルニチン

*印の疾患は、厚労省課長通知での対象疾患には含まれていない。
CPT：カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ、TFP：三頭酵素、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

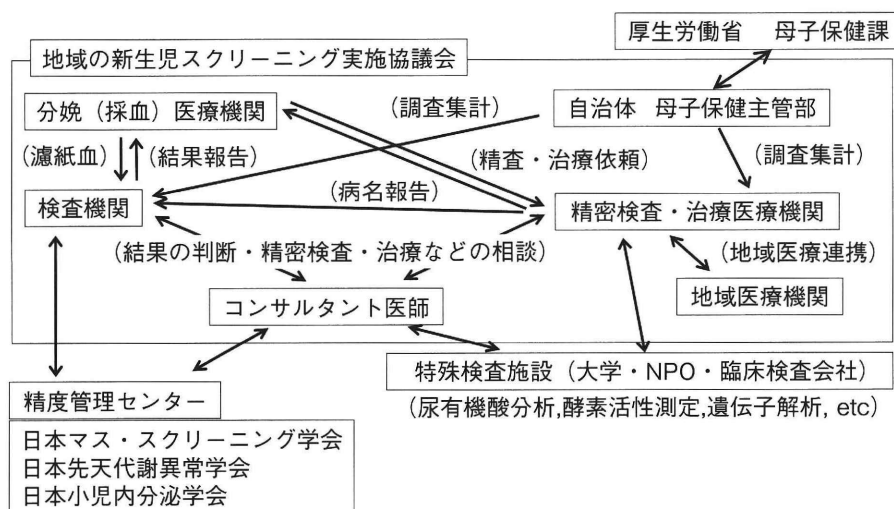


図 新生児スクリーニング実施体制の概念図

リーニング対象疾患である。追加2疾患は尿素回路異常症であり、新生児期から重篤な高アンモニア血症を呈する重症例では肝移植などの高度医療の対象となる。

有機酸代謝異常症は、飢餓時に嘔吐、意識障害などを呈する酸血症発作が特徴で、発達障害を伴いやすい。治療として発作時のブドウ糖輸液、カルニチン投与、蛋白制限が行われる。

脂肪酸酸化異常症は、乳幼児期の飢餓時に低血糖や高アンモニア血症が生じ突然死や急性脳症を呈するのが特徴である。治療として飢餓状態を防止することやMCTミルクの使用が行われる。表の註に示したが、脂肪酸酸化異常症のうちCPT-2欠損症や全身性カルニチン欠乏症は課長通知の対象疾患に含まれていないが、一番最近の山口班の研究によると、これらの疾患は少なからず急性発症による突然死や急性脳症の原因疾患となっており、対象疾患として発見に努めるべきである。

治療の詳細に関しては、厚労科研山口班での試験研究中に作成された治療指針²⁾を参照されたい。

IV. スクリーニングシステムの実施体制

図に、タンデムマス・スクリーニングを含めた新生児スクリーニングの整備すべき実施体制の概要を示した。タンデムマス・スクリーニング全国展開に際し、協議会が形成され課長通知の本旨を理解し適切に実施している自治体もあれば、スクリーニング検査機関を入札で決めているだけという理解の少ない自治体もある。タンデムマス・スクリーニングでは前述したよう

な数多くの遺伝性希少疾患を扱うので、図に示した機関が連携してスクリーニング実施内容の調査と検証を行っていく必要がある。

1. 検査機関

新生児スクリーニングにおいて検査機関の役割は大きく、濾紙血の正確な分析がスクリーニングの基本である。しかしながら、新生児スクリーニングは、単に検査機関が陽性者を分娩医療機関に報告して終わるものではなく、図に示したような機関が連携して、発見された対象疾患患児が適切な医療を受け質の高い生活を送れるようにするための社会保障システムであることを関係者が了解し、効果的なものにしていく必要がある。

このためには、検査機関の検査担当者は、検査法に習熟するだけでなく、対象疾患の特性を踏まえた検査の陽性判定、および精密検査や治療に関して、日本マス・スクリーニング学会や精度管理センターで実施される適切な研修を受ける必要がある。このことにより、検査担当者は分娩医療機関への適切な指示、コンサルタント医師との協議、精密検査・治療機関からの報告の解釈などが行えるようになり、また精度管理センターとの精度管理業務が正確に行えるようになる。

また検査機関の施設基準についても国際的な基準が示されており、わが国においても日本マス・スクリーニング学会で施設基準が作成されつつある。

自治体は、検査機関の選定にあたり入札を実施するとしても、上述の内容を含めて、検査実施コストを適切に積算したうえで、単に安く応札した検査機関では

なく、設定条件に適合した検査機関を選定すべきである。単に分析コストだけの計算ではなく、適切な人件費、研修費用、またスクリーニング精度向上のための二次検査法の費用が含まれなければ、新生児とその親に不要な負担をかけない精度の高いタンデムマス・スクリーニングとはならないからである。西日本の自治体で経費削減のみを優先した入札が行われ混乱を招いているのは大変遺憾である。

2. 精度管理

精度管理センターから精度管理用の標準濾紙血が配布され、それを各検査機関が分析して報告するだけが精度管理ではない。検査機関での分析が実態としてどのような値を推移しており、その中で対象疾患患児がどのような指標値を示して発見されているのかを検証し、指標のカットオフ値は適切であるかどうかを評価することが更に重要である。

このために精度管理センターはこのようなデータを収集する必要がある。検査機関は、陽性判定の新生児が最終的にどのような診断となったかを情報収集し、陽性判定の評価に関する協議を行うことになる。

協議会としては、自治体を中心に発見患者の病型（重症度）を踏まえた治療効果に関する情報を収集・共有し、システムが良好に機能しているか検証を進める必要がある。このような各地の取り組みを厚生労働省が集約し、スクリーニングシステムが良好に機能しているか検証することになる。治療法の改良や開発に関しては、このようなスクリーニング発見患者情報を踏まえ学会で検討することになる。

3. コンサルタント医師と学会

繰り返しになるが、新生児スクリーニングは単に分析で陽性結果を出すことで終わるわけではない。コンサルタント医師が、スクリーニング結果について検査機関と連携して医学的判断（緊急度や再採血要請の判断など）をしたり、陽性新生児を精密検査・治療医療機関へつなげたりすることでスクリーニングシステムのとりまとめ役として機能することが大変重要である。また分娩医療機関と抗生剤使用による陽性結果や適切に作成されていない濾紙血の問題について情報交換したりする役割も大切である。学会などの専門機関や全国の専門医から情報交換する役割も担う。コンサルタント医師がいない自治体では、中核医療機関の小

児科医か近隣の専門医を指名するよう自治体に働きかける必要がある。

V. スクリーニングの実際

1. 精密検査

タンデムマス・スクリーニングでは、陽性者における精密検査が必須であるにもかかわらず、特に GC/MS による尿有機酸分析や血清アシルカルニチン分析が中核医療機関においても保険収載されていない現実がある。解釈次第では中核医療機関での「GC/MS による尿有機酸分析検査」は外注検査として実施可能と思われるが、まだ認められていないようである。一方、タンデムマス・スクリーニング対象疾患に対しては「遺伝学的検査」が保険収載されており、これを利用して診断に必要な検査を外注項目として実施するのが現実的である。最終診断として遺伝子解析が行われるべきであるが、これも上記検査項目の中で研究的検査として実施せざるを得ないのが現状である。このような診断の手順については、日本先天代謝異常学会のガイドライン³⁾を参照されたい。

2. 新生児期発症の重症患者への対応

タンデムマス・スクリーニング対象疾患の重症度は多様である。診断された疾患名が同じであっても、まったく症状が現れない最軽症型の人から、生まれてすぐに重篤な症状が現れる最重症型の患者まで存在する。これら対象疾患は遺伝性の疾患であり、疾患の原因となる遺伝子の変化に多様性があるからである。

重症型では遺伝子変化が重篤であり、働きのある酵素を殆ど作れないために早くに症状が現れる。このような重症型が稀でなく存在する代表的な疾患として、シトルリン血症Ⅰ型やメチルマロン酸血症をはじめとする有機酸代謝異常症がある。新生児スクリーニングの現場では、このような重症型に対しても対応する必要がある。

高アンモニア血症や酸血症のために意識障害、哺乳障害、呼吸障害を認めている新生児については、新生児スクリーニングでの濾紙作成日（5～6 生日）を待たず、検査機関に連絡して早急に濾紙血検査を依頼すべきである。それにより、対症療法だけでなく、診断名に基づいた適切な治療が行えるようになる。

また、検査機関の方でも、通常採血日の濾紙血検査においても明らかに著しい異常値が認められた場合

は、早急に分娩医療機関に連絡し、新生児の状態の把握と治療機関との連携を行うべきである。

場合によっては、検査機関からの結果報告時にすでに新生児が死亡していることもありえる。このような事態は、治療に活かすという新生児スクリーニングの本来の目的からすると残念なことではあるが、原因不明の死亡という結果に終わらせないで家族に新生児の疾患に関する情報を提供するうえでタンデムマス・スクリーニング結果は大変重要であるといえる。

3. 対象疾患患者治療の地域支援

対象疾患は希少疾患であり、適切に対応できる医師はそれほど多くない。そこで、スクリーニング陽性者の診断や治療は、地域の基幹病院の医師と全国の専門医が連携して行うことになる。そこで通院に長時間を要する患者家族にとっては、普段の治療において地域の身近な医療機関の存在も欠かせない。

タンデムマス・スクリーニングの対象疾患の治療は、単に特殊ミルクを使った食事療法で脳障害を防止するというだけで終わらない。急性発症による突然死や脳症を防ぐために、乳幼児期の感染症罹患時の飢餓対策が特に重要である。このためには、地元の医療機関でも救急対応が行えるように、基幹病院の医師との情報交換を密にするなどの連携が重要である。

また、正月の帰省時に急性発症した患児も知られており、患者家族に対して医療機関受診のタイミングについて十分説明しておくだけでなく、休日診療所などの医療機関でも適切な治療が受けられるよう医療側での支援体制も整えておく必要がある。既にインターネット上には、学会ウェブサイト³⁾、試験研究に参加した大学小児科のウェブサイト^{4,5)}、特殊ミルク事務局ウェブサイト²⁾などで情報発信がされているが、今後さらに集約された情報提供が模索されている。

タンデムマス・スクリーニング対象疾患は小児慢性特定疾患であり、地域の保健師は患児の生活状況について調査し支援を行う必要がある。対象疾患は遺伝性疾患であるが、このような疾患に対しては未だ理解不足による偏見や差別的対応が少なからず存在する。対象疾患患児をもったことが離婚の原因になる例も後を絶たない。スクリーニング関係者はこのような遺伝性疾患を取り巻く状況をしっかりと把握し、患児とその家族を支えるために適切な対応が可能となるよう地域の小児保健協会や医師会が中心となり研修に務める必

要がある。

4. 患者家族会との連携

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、患者家族は全国に散在している状況で、患者家族の患児の育ちについての経験が共有されにくく、疾患についての家族の疑問や不安は解消されにくい状況がある。このような状況の中でも活発に活動している患者家族会⁶⁾があり、学会などが支援して交流会も開催されている。治療を担当している医師も、このような患者家族会と情報交換をすすめ、また患者家族に情報提供する必要がある。

VI. ま と め

タンデムマス・スクリーニングは全国展開され始めたばかりであり、本来母子保健法に基づいて国の事業として実施されるべきであるにもかかわらず自治体の裁量で実施されており、自治体によっては必ずしも効果的に行われていない現実がある。突然死や脳障害を防止するために、小児保健の関係者が本稿で指摘した注意点を理解し、この新生児スクリーニングをうまく利用して地域医療の充実に努めていただければ幸いである。

文 献

- 1) 山口清次 (編). タンデムマス・スクリーニングガイドブック. 東京: 診断と治療社, 2013: 16-17.
- 2) 登録特殊ミルク共同安全開発委員会 (編). タンデムマス導入にともなう新しいスクリーニング対象疾患の治療指針. 特殊ミルク情報別刷. 母子愛育会, 2007. (<http://www.boshiaiikukai.jp/milk05.html>)
- 3) 先天代謝異常症の診療指針 (日本先天代謝異常学会). (<http://square.umin.ac.jp/JSIMD/JSIMDshishin.html>)
- 4) タンデムマス・スクリーニング情報 (福井大学小児科). (<http://www.med.u-fukui.ac.jp/SHOUNI/MS-MSscreening/MSMSscreening.html>)
- 5) 広島大学病院小児科代謝外来・内分泌外来からのご案内. (<http://home.hiroshima-u.ac.jp/syoni/hiroped/nbs/link.html>)
- 6) ひだまりたんぽぽ. 有機酸・脂肪酸代謝異常症のウェブサイトへようこそ (患者家族が運営しています). (<http://pa-mma.web5.jp/>)