

第62回日本小児保健協会学術集会 教育講演

タンデムマス法の導入にともなう
新生児マススクリーニングの新しい体制

山 口 清 次 (島根大学医学部小児科教授)

I. はじめに

新生児マススクリーニング (NBS) は、放置するとやがて障害が発生するような先天代謝異常症を、発症していない新生児期に発見して介入し、障害発生を防止する小児保健の代表的な事業である。NBS を導入している欧米先進国では「大変優良な公衆衛生事業」であるといわれている¹⁾。

2014年度よりわが国に新しいスクリーニング検査法であるタンデムマス法 (TMS) が導入された。一方、TMS の登場にともなって、従来の NBS の課題も浮き彫りになってきた²⁾。TMS 導入にともなう新しい体制の整備について述べたい。

II. 新生児マススクリーニングの歴史

タンデムマス法が導入されるまでの NBS の歴史的背景³⁾を表1に示す。1960年頃に米国のガスリー博士が「ガスリー法」を発明し、ただちに欧米を中心に普及した。ガスリー法はわが国でも1960年代前半から試験研究が始められ、1977年より全国実施された。その後1979年に先天性甲状腺機能低下症、1989年より先天性副腎過形成症 (CAH) が追加され、1991年以降対象疾患は6疾患であった。

1990年代にタンデムマス法が開発され、2000年頃を境に世界的に注目されるようになった。わが国では1997年より福井大学で試験研究が行われ⁴⁾、2004年から厚生労働省科学研究費の補助を受けて研究班 (研究代表者 山口清次) が組織された。2011年に厚生労働省母子保健課長通達が出されてタンデムマス法は全国

自治体に広がり、2014年度より全国で始まった。これにともないガスリー法はなくなった。

III. 従来から行われているマススクリーニングの方法

ガスリー法は、枯草菌の増殖輪の直径からアミノ酸を半定量する方法でアミノ酸代謝異常症のスクリーニング法である。アミノ酸血症3疾患を対象に行われた。ペイゲン法はガラクトースの濃度を測定する方法で、ボイトラー法はガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼの活性測定によってガラクトース血症I型をスクリーニングする方法である。CHの診断指標のTSHやCAHの診断指標の17OHPの測定はELISA法が最も多い。TMS法は質量分析法の一種で、アミノ酸とアシルカルニチンを高感度に測定できる方

表1 わが国の新生児マススクリーニングとタンデムマス導入までの歴史

1960	ガスリーテスト開発 (ガスリー)
1977	日本で新生児マススクリーニング事業開始 (アミノ酸血症を対象)
1979	先天性甲状腺機能低下症が対象疾患に追加
1990頃～	タンデムマス法によるスクリーニング法開発
1997	日本でタンデムマス法の試験研究 (福井大学)
2000頃～	タンデムマス法が世界的に注目
2004	厚生労働省タンデムマス・スクリーニング研究班発足
2011	厚生労働省母子保健課長通達 (タンデムマス法の導入)
2014	タンデムマス法が全国に導入 (ガスリーテストは廃止)

法として登場した。

IV. タンデムマス法による拡大スクリーニング

タンデムマスは正式には「タンデム型質量分析計」という。質量分析計が直列に2つ並んだ構造の高感度分析機器である。血液ろ紙から直径3mmのディスクを打ち抜き、その抽出液をこの機械にかけると、1回の分析で多種類のアミノ酸とアシルカルニチンが同時測定され、図1に示すような20~30種類のアミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、および脂肪酸代謝異常症を一斉にスクリーニングできる方法である。これを

「拡大スクリーニング」という。従来からの対象疾患のアミノ酸代謝異常症3疾患もタンデムマスで発見できるので、ガスリーテストは不要となった。ただ、ガラクトース血症、先天性副腎過形成症、先天性甲状腺機能低下症の3つの病気はタンデムマスで検査できないので、これまでと同様の方法で検査する必要がある。

V. タンデムマス法で発見される1次対象疾患・2次対象疾患

TMSで発見できる可能性のある疾患は30種類以上にのぼる。しかしNBS対象疾患には満たすべき一定

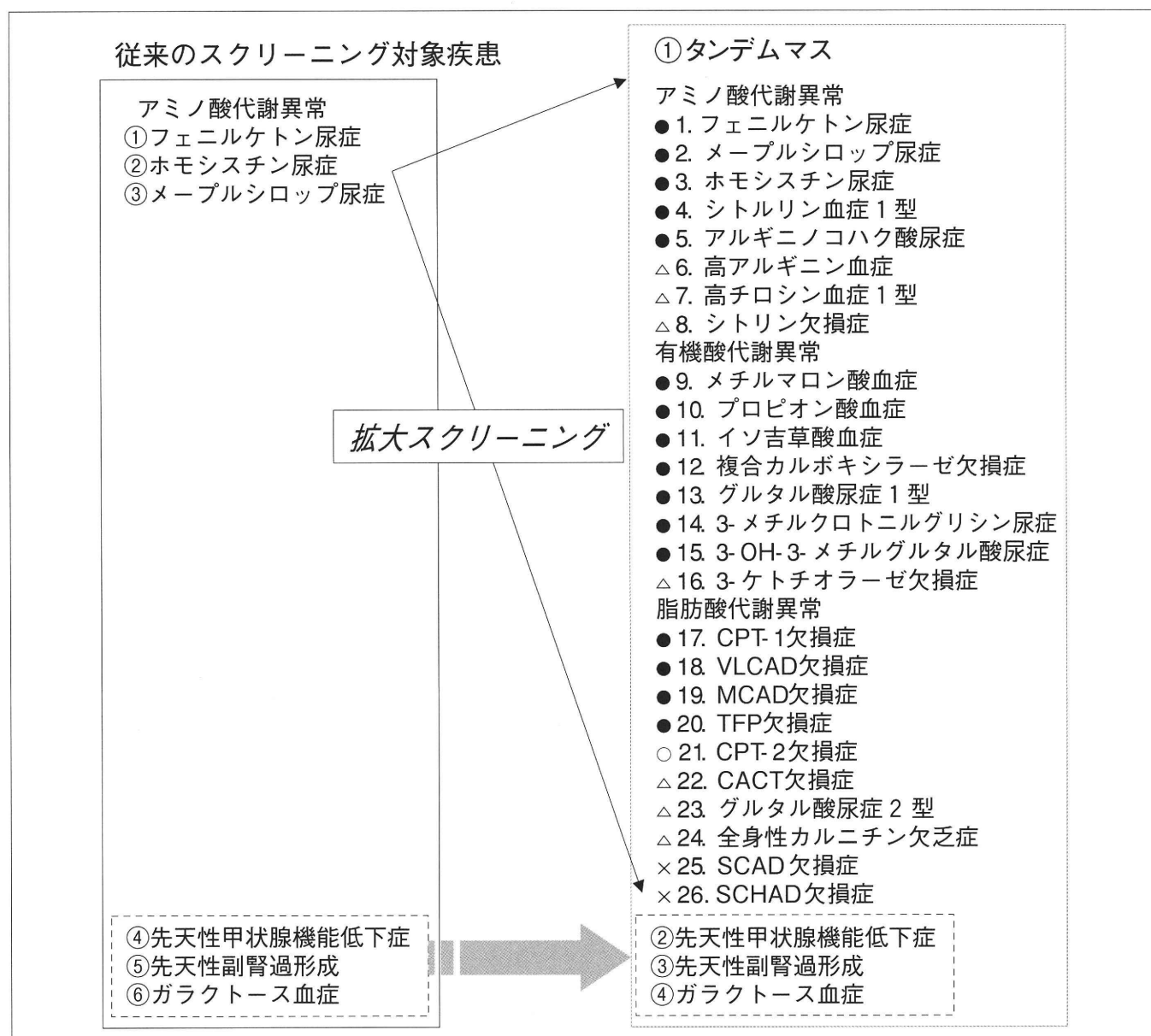


図1 タンデムマス導入による拡大スクリーニング

略字:CPT1とCPT2=それぞれカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-Iと-II, 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, CACT:カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ, SCAD=短鎖アシル-CoA脱水素酵素, SCHAD=短鎖3-ヒドロキシアシル-CoA脱水素酵素。

●=1次対象疾患; ○=1次対象疾患に格上げ検討中; △=2次対象疾患; ×=対象疾患外

表2 タンデムマス法対象疾患の主な臨床像と疾患

	アミノ酸代謝異常症	有機酸代謝異常症	脂肪酸代謝異常症
疾患の例	PKU, メーブルシロップ尿症, ホモシスチン尿症, シトルリン血症Ⅰ型, アルギニノコハク酸尿症など	メチルマロン酸血症, プロピオン酸血症, イソ吉草酸血症, グルタル酸血症Ⅰ型など	MCAD 欠損症, VLCAD 欠損症, CPT-Ⅱ 欠損症, 全身性カルニチン欠乏症, グルタル酸血症Ⅱ型など
よくみられる臨床所見	1. 発達遅滞 2. 急性脳症 3. 血管障害 4. 高アンモニア血症	1. 哺乳不良 2. 多呼吸 3. ケトーシス発作 4. 急性脳症, 突然死 5. 神経退行	1. 急性脳症, 突然死 2. 間欠発作 3. 骨格筋症状 (CPK 上昇など) 4. 心筋障害, 肝障害

の要件がある⁵⁾。例えば治療法のある疾患、自然歴のわかっている疾患、アクセスできる医療機関のあること、偽陽性、偽陰性の少ないことなどである。これをもとに NBS が予後改善に効果的であると判断される 16 疾患を「1 次対象疾患」とし、一方現時点では、偽陰性・偽陽性が多かったり、診断・治療効果のエビデンスが十分といえない疾患を「2 次対象疾患」として引き続き検討することとしている。

Ⅵ. タンデムマス対象疾患の臨床的特徴

タンデムマス法で発見される疾患は、前述のようにアミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症である^{5,6)}。それぞれの臨床像を表 2 に示している。アミノ酸代謝異常症では、PKU のように放置すると徐々に発達遅滞が進む疾患が多い。尿素回路異常症では、重症度に個人差があるものの高アンモニア血症による精神症状、意識障害の危険がある。

有機酸代謝異常症では、筋緊張低下、多呼吸、ケトアシドーシスの間欠発作、あるいは急性脳症、神経退行などがみられる。脂肪酸代謝異常症では間欠的に全身けんたい、急性脳症、突然死、骨格筋症状（筋痛、筋緊張低下）、心不全、肝機能障害などがみられる。

Ⅶ. わが国のタンデムマス試験研究の結果

TMS を導入したパイロット研究は、1997 年に福井大学で始められ、2004 年より厚生労働省研究班が組織され本格的に試験研究が行われた^{7,8)}。2012 年までに計約 195 万人の新生児の試験研究の結果、TMS で発見される疾患全体の頻度は約 9 千人に 1 人で、1 次対象疾患 16 疾患に限ると 1.1 万人に 1 人であった。日本で頻度の高い疾患は、プロピオン酸血症（4.5 万人に 1 人）、フェニルケトン尿症（5.3 万人に 1 人）、メチルマロン酸血症と中鎖アシル-CoA 脱水素酵素（MCAD）欠損症がそれぞれ 11 万人に 1 人という頻度であった。ま

たこのパイロット研究によって、日本人には軽症型プロピオン酸血症が多いことがわかったが、治療が必要かどうかについてはまだ結論が出ていない。

Ⅷ. 新生児マススクリーニングの課題と対応

TMS 導入を機に、立て直すべきいくつかの NBS の課題が浮かび上がってきた（表 3）。

1. 稀少疾患の診療支援

NBS で発見される疾患は稀少疾患であり、小児科専門医でもなじみのない疾患が多い。特に TMS 対象疾患は特にその傾向が強い。特に専門家のいない自治体では臨床現場で戸惑うこともありうる。さらに確定診断のためにはしばしば特殊検査が必要となるが、その施設は現在限られ、医療保険の体制も十分ではない。

2. 患者コホート体制

現在 NBS 事業は自治体事業となっており、その実施形態は自治体の裁量に任せられている部分が多く、全国的な患者登録、長期追跡の仕組みはない。稀少疾患であるからこそ、患者登録、追跡の体制を整備して、希少疾患の診療技術を向上させるべきである。また患者の長期追跡のエビデンスは、自治体の事業評価、行政サービスに役立つ。さらに患者家族の実際の生活実態も把握できるので、治療法向上、地域格差の是正にも役立つ。

表3 新生児マススクリーニングの課題と新しい体制の整備

1. 稀少疾患の診療支援
2. 患者コホート体制
3. 精度管理体制
4. 患者家族の QOL 向上
5. 治療用特殊ミルクの安定供給体制

表4 偽陽性者の問題：陽性を告げられた時の家族の気持ち（例）

1. 万一病気だったらどうなるの？
2. 結果が出るまで夜も眠れない
3. お産などめでたくもない
4. 今自分にしてやれることは？
5. 「正常でした。良かったね」と言われても納得いかず
6. 一般の医者には、深刻さがわかってもらえない？
7. マスクリーニングなんか受けるんじゃない？

（お茶の水女子大学 迫田麻莉，川目 裕ら）⁹⁾より引用，一部改変

3. 精度管理体制

TMSは精密分析機器であり，施設間や試薬ロット間で測定値にも微妙な差異があり，カットオフ値も施設ごとに配慮しなければならない。このため継続的な外部精度管理体制が不可欠である。2014年度からTMS精度管理センター（2015年時点では成育医療センター研究所内NBS研究室）を置き，年3回のPT試験（TMS対象疾患以外の疾患も含め異常な検体を正しく発見できるかをみる）と，年1回のQT試験（既知の測定値と比較，再現性と変動を調べる）が行われている。問題のある検査機関に対しては，指導をすることもある。

4. 患者家族のQOL向上

NBS対象疾患の患者家族は，周囲に同じ疾患の患者がいらないため，予想以上に孤独感と不安の中での生活を余儀なくされている。まして自分の主治医が専門的知識を持っているのかどうかという不安を感じていることもある。

最近，患者家族会などが組織され，患者家族の交流が盛んになりつつある。これに行政担当者や専門家との情報交換の場があれば，QOLの改善に役立つ。疾患に関する新しい情報は，患者家族を勇気づける。

またNBSでは偽陽性・偽陰性の問題も重要である。「見逃すより偽陽性の方がまし」と考えがちであるが，偽陽性が多すぎると，家族にとっては非常に大きなストレスとなる。表4に示すように⁹⁾，最終結果が出るまでの家族のストレスは想像以上であるという報告がある。これらの心情をよく理解して，家族へのカウンセリングにあたるべきである。

NBSで発見された小児が正常に成人して社会参加できるようになったものの，成人後の医療補助制度が不備のために毎月数万円の自己負担が発生することも

ある。NBSが始まって38年が経過した結果クローズアップされた問題である。現在小児慢性特定疾患が難病指定となるべく見直しが進められている。

5. 治療用特殊ミルクの安定供給

NBSで発見されるいくつかの疾患では治療用特殊ミルクを使った食事療法が行われる。しかし先天代謝異常症に対する特殊ミルク（登録品）の供給は，乳業メーカーと国が1/2ずつ負担することで始まった。しかし年々患者数が蓄積し，TMS導入でさらに患者の数が増え，また成人後にも治療の必要な疾患がクローズアップされるようになった。このため乳業メーカーの無償のボランティアに依存する当初からの制度では持ちきれなくなっている。登録外ミルク（先天代謝異常症以外のミルク，例えばケトンフォーミュラ，MCTミルク，低ナトリウムミルクなど）は100%乳業メーカーのボランティアに頼っている状況であり，早晚この仕組みは破たんする可能性がある¹⁰⁾。早急な対応が求められる。

IX. タンデムマス法導入にともなう新生児マススクリーニングの新しい体制

拡大スクリーニングが世界的に普及しつつあるが，新しい技術に対応した新しい体制が求められる¹¹⁾。TMS導入にともない以下のような新しい体制整備が進められている。

1. タンデムマススクリーニング（TMS）普及協会

TMSが新たに導入されたことにともなって，2014年から新しいコーディネート体制ができた。図2に示すように，自治体からNPO法人TMS普及協会に精度管理とコンサルテーション業務を委託されている。TMS協会ではさらに，自治体，医療機関との連携，精度管理委員会の定期開催，および患者等の投稿による情報誌「タンデムマス通信」を発刊している。

2. コンサルテーションセンター

TMSに関連して，NBSデータの読み方，確定診断の進め方，治療，およびマススクリーニングの仕組みに関すること等について相談したい時，コンサルテーションセンターで全国どこからでも相談を受け付けている。図3に示すように相談窓口（03-3375-2550）から専門家のネットワークにつなぐ。コンサルタントのメ

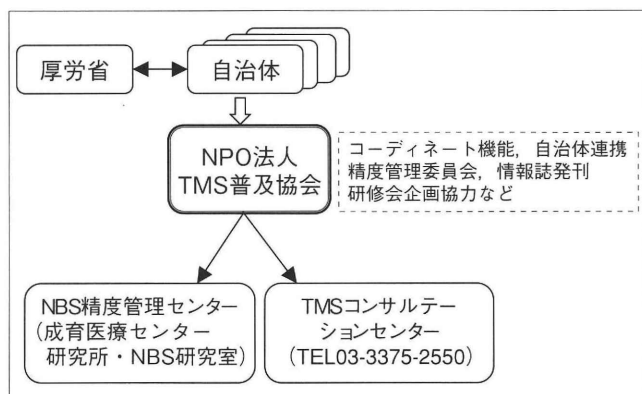


図2 新しい新生児マススクリーニング体制 (2015年時点)

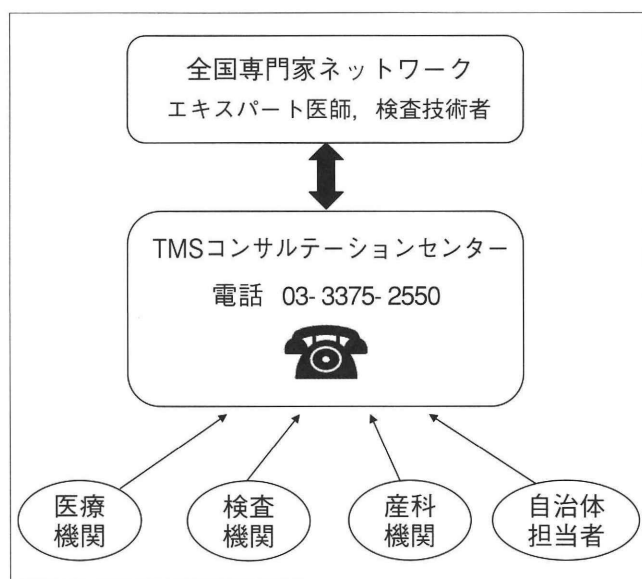


図3 TMS コンサルテーションセンター

ンバーは、日本マススクリーニング学会から推薦されたエキスパート医師、および検査技師が対応している。これらの仕組みがスムーズな診療、地域格差を是正することを期待する。

3. 遺伝カウンセリング体制

TMS 法対象疾患には、従来の対象疾患と異なるいくつかの特殊性がある。例えば、①乳児期早期に発症する超重症型の存在、②ふだん正常に生活しているのに何かのストレスを契機に突然急性脳症などで発症、③NBS で異常を示すが生涯無症状で過ごすかもしれない疾患、あるいは、④治療が必要かどうか見解の定まっていない疾患もある。

乳児期早期に発症してあらゆる治療に抵抗して死亡するような最重症の病型の場合、マススクリーニングの効果が期待できない。このような症例では、家族の希望によって出生前診断¹²⁾を行い遺伝カウンセリング

に対応することもある。また最重症型でなくても、マススクリーニングと対象疾患に関する相談は増えることが予想される。対象疾患の特徴、自然歴をよく理解したうえで遺伝カウンセリングが必要となる。

文 献

- 1) Wilcken B, Haas M, Joy P, Wiley V, Bowling F, Carpenter K, Christodoulou J, Cowley D, Ellaway C, Fletcher J, Kirk EP, Lewis B, McGill J, Peters H, Pitt J, Ranieri E, Yapfite-Lee J, Boneh A. Expanded newborn screening : outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. *Pediatr* 2009 ; 124 : e241-248.
- 2) 山口清次. 新生児マススクリーニングの新たな展開 : タンデムマス法の導入. *公衆衛生* 2012 ; 76 : 853-857.
- 3) Kitagawa T, Matsuda I, Aoki K, Owada M, Tada K, Okano Y, Ohura T, Yamaguchi S, Shigematsu Y, Takayanagi M, Maruse H. A history of the development of newborn mass-screening for inborn errors of metabolism in Japan. *J Jpn Mass Screening (日本マス・スクリーニング学会誌)* 2013 ; 23 : 262-269.
- 4) Shigematsu Y, Hirano S, Hata I, Tanaka Y, Sudo M, Tajima T, Sakura N, Yamaguchi S, Takayanagi M. Selective screening for fatty acid oxidation disorders by tandem mass spectrometry : difficulties in practical discrimination. *Journal of Chromatography B* 2003 ; 792 : 63-72.
- 5) 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 : 8-11.
- 6) 山口清次編. 有機酸代謝異常ガイドブック. 東京 : 診断と治療社, 2011.
- 7) 山口清次. 厚生労働科学研究 (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, 2013.
- 8) Yamaguchi S, Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Furui M, Taketani T, Fukuda S, Fukao T, Shigematsu Y. Expanded newborn mass screening with MS/MS and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in Japan. *J Jpn*

- Mass Screening (日本マス・スクリーニング学会誌) 2013 ; 23 : 270-276.
- 9) 迫田麻莉, 四元淳子, 山本佳世乃, 川目 裕. 新生児スクリーニング陽性・偽陽性という結果が親の心理社会面に与える影響に関する文献的検討. 日本遺伝カウンセリング学会誌 2011 ; 32 : 157-167.
- 10) 大浦敏博. 特殊ミルク事業の現状と課題. 特殊ミルク情報 2013 ; 49 : 9-11.
- 11) Yamaguchi S. Newborn screening in Japan : Restructuring for the new era. Annals Academy of Medicine 2008 ; 37 (suppl 3) : 13-17.
- 12) 長谷川有紀, 山口清次. 先天性代謝異常の出生前診断. 周産期医学 2008 ; 38巻増刊 : 161-164.