

第65回日本小児保健協会学術集会 特別講演

タンデムマス・スクリーニングの臨床的意義と 患者の長期追跡体制の重要性

山口 清 次 (島根大学医学部小児科特任教授)

I. はじめに

わが国の新生児マススクリーニング (NBS) 事業は、1977年より開始され41年が経過する。フェニルケトン尿症 (PKU), メープルシロップ尿症 (MSUD), 先天性甲状腺機能低下症 (CH) など6疾患を対象に行われていたが、2014年よりタンデムマス法 (TMS) が導入されて、現在対象疾患は20疾患に拡大している^{1,2)}。これにともない発見される患者数も多くなり、障害予防の恩恵を受ける小児の数も拡大することが期待されている。

一方、NBSの目的は「病気の早期発見」そのものではなく、「障害の発生防止」である。早期介入によって小児期を正常に過ごしても、成人後に障害が出てはNBSの目的を達成したとはいえない。このためには、

小児期の障害発生予防のみならず成人後を含めた生涯にわたる長期の追跡体制が必要である。

しかしこれまで、わが国のNBS体制の中に組み込まれたべき「長期の追跡体制」の仕組みはなかった。このため小児保健関係者の間で「NBSが導入されたおかげで障害を免れるようになった」と認識されつつも、明確なエビデンスはなく、NBS効率化のための課題も明瞭にとらえにくい状況である。そこでNBS長期追跡体制構築に向けた研究を進めているので、その活動について紹介したい。

II. タンデムマス・スクリーニングの実態

2014年度から、わが国ではガスリーテストに代わってTMSが導入された。これまでの2~3年間の状況について述べたい。

表1 2016年度にTMSスクリーニングで発見された代謝異常症 (中核医師対象調査)

アミノ酸血症 + 尿素回路異常症	数	有機酸代謝異常症	数	脂肪酸代謝異常症	数
フェニルケトン尿症	19	メチルマロン酸血症	8	MCAD 欠損症	9
高フェニルアラニン血症	13	プロピオン酸血症	27	VLCAD 欠損症	16
PTPS 欠損症	1	MCC 欠損症	1	CPT1欠損症	1
メープルシロップ尿症	2	複合カルボキシラーゼ欠損症	1	CPT2欠損症	1
高メチオニン血症	3	グルタル酸血症 I 型	2	SCAD 欠損症	1
シトルリン血症 I 型	5			PCD	1
シトルリン欠損症	9				
計	52	計	39	計	29

計120例

略字: PTPS= 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthetase (6-ピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素: 欠損するとBH4欠乏性高フェニルアラニン血症を呈する), MAT= methionine adenosyl-transferase (メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ: 欠乏すると高メチオニン血症を呈する), MCC= methylcrotonyl-CoA carboxylase (メチルクロトニル-CoAカルボキシラーゼ: 欠損症はメチルクロトニルグリシン尿症ともよばれる), MCAD= short-chain acyl-CoA dehydrogenase (短鎖アシル-CoA脱水素酵素), VLCAD= short-chain acyl-CoA dehydrogenase (短鎖アシル-CoA脱水素酵素), CPT1, CPT2= カルニチンバルミトイルトランスフェラーゼ-I, -II, SCAD= short-chain acyl-CoA dehydrogenase (短鎖アシル-CoA脱水素酵素), PCD= primary carnitine deficiency (全身性カルニチン欠乏症)

表2 2014年度に把握された患者80名の2年間の追跡結果

	患者数	内訳
確定診断症例 (2013年度発見例)	80* (100%)	(省略)
発達遅滞	11 (14%)	メチルマロン酸血症 (5) グルタル酸血症1型 (2) MCC欠損症 (1) MCAD欠損症 (1) シトルリン血症1型 (1) アルギニノコハク酸尿症 (1)
死亡数 (2歳以前)	4 (5%)	プロピオン酸血症 (新生児) 三頭酵素欠損症 (40d) CPT2欠損症 (1y3m) メチルマロン酸血症 (1y4m)

*把握できた患者数 (実際にはこれより多く発見されている)

1. 発見頻度

延べ195万人の新生児を対象としたパイロットスタディ(1997~2012年)で, TMSによって約9千人に1人の頻度で発見され, わが国の年間出生数を100万人とすると年間110人程度の患者が発見されると予想されていた^{3,4)}。しかし, 厚生労働省科学研究班で自治体を対象に行った調査で把握できた患者数は年間98ないし61例であった。この理由として, 自治体レベルでは住民の個人情報保護を観点から, 完全な数字を外に出すことに躊躇する傾向があるために, 実際よりも少ない数字になったと思われる。いずれにしても全数を正確に収集することに困難があった。

2017年に各自治体の中核的な医師を対象に行った調査では, 120人の患者数と内訳が得られた(表1)。パイロットスタディから予想された数字に一致していると思われる。

2. 患者の予後

パイロット研究によると, 診断後に正常な発達を得られた患者は, NBS群では有機酸血症84%, 脂肪酸代謝異常症89%であったのに対し, 発症後に初めて診断された群(発症群)では有機酸血症19%, 脂肪酸代謝異常症48%であり, 明らかにNBSによる発症前診断された群の予後改善効果が良いと結論付けられていた⁵⁾。

一方, 2014年度に把握したNBS発見患者80人(多くが2013年生まれ)について, 2年間追跡調査を行ったところ, 表2に示すように発見から2年経過時点で発達遅滞14%, 死亡5%であった。TMSスクリーニングの対象疾患の一部に, 新生児期から発症してあら

ゆる治療に抵抗する超重症例があることが知られているが, 約20%近くは予後不良の転帰をとる可能性のあることを念頭に置いてNBS診療を行うべきである。

3. 新しく始まったTMSスクリーニングのいくつかの課題と対応

TMSで発見される疾患は, 種類は多いが個々の疾患は数万人~数十万人に1人の頻度の超稀少疾患が多いため, 小児診療, 小児保健の場で, NBS陽性者に遭遇した時, 戸惑う可能性がある。NBS陽性を告げられた患者家族にとっても, 周囲に同じ病気の人がおらず聞いたことのない病気を告げられたとき, 日常生活のことや長期予後のことなどを考えると, 想像以上に孤独と不安を感じる。またTMSは質量分析を応用した高精度分析のため精度管理が重要である⁶⁾。そこで以下のような対応が行われている。

1) TMS コンサルテーションセンター

TMS対象疾患の診療, 研究を専門にしている人は限られている。そこで全国の専門家(医師, 検査技師)のネットワークを作っている。コンサルテーションセンター窓口(電話03-3376-2550)に電話すると, 必要に応じて専門家ネットワークにアクセスして相談することができるしくみになっている⁷⁾。医師, 産科機関, 検査機関, 行政担当部署からの相談に応じる。

2) 「タンデムマス通信」発刊

新生児スクリーニングに関連した領域の連携を図ることを目的として, 医師, 行政担当部署(事務, 保健師等), 厚生労働省, 検査関係者, および患者家族から投稿され, 新しい情報, 知識, 患者家族の実際生活の問題点などを意見交換する。年2回(5月と11月)NPO法人タンデムマス普及協会より発刊している。

3) 精度管理センター

TMSのみならずNBSの種々の検査項目について定期的に精度管理活動を行う。送付された血液ろ紙を分析して正しく診断精度, 検査測定値のバラツキ, 日差変動, あるいは検査結果報告の迅速性などを評価する。年4回PT熟練試験, 年1回QT精度管理試験が行われている。国立成育医療研究センター研究所新生児スクリーニング研究室(MS研)が中心に行っている。学会の協力によって精度管理委員会で定期的に評価している。

4) 患者の登録追跡体制

厚生労働省科学研究などの研究班で患者登録・長期

表3 成人PKUの神経予後

	出生年	現在年齢	症例数	重症心身障害	境界域*	精神症状	正常範囲
開始前	1977年以前	39歳以上	16	6	4	1	5 (31.2%)
開始後	1978～1996年	20～38歳	69	1	5	3	60 (87.0%)
	(開始直後) 1978～1982年	35～38歳	14	1	5	1	7 (50.0%)
	(開始5年以後) 1983～1996年	20～34歳	55	0	0	2	53 (96.4%)

*境界域：軽度知的障害または行動異常

追跡体制の構築に関する研究を進めている。

Ⅲ. 成人期 PKU 患者の生活状況の調査

成人後にわたる長期追跡の意義を検討するために、成人 PKU 患者（20歳以上）の生活実態について調査した^{8,9)}。その結果を紹介し考察したい。

1. 調査方法

調査対象：愛育会特殊ミルク事務局と島根大学小児科が中心となって、2016年時点の成人 PKU 患者85人の生活実態について、31人の主治医を対象にアンケート調査した。85人の患者は、成人後に特殊ミルク事務局に PKU 治療用フォーミュラ（A-1, MP-11）の注文のあった症例である。アンケート回収率は100%であった。

調査項目：神経症状の有無、学歴、就職、結婚状況、治療中断症例の実態、および主治医の自由記載である。

2. 身体発育、性差

身体発育に関しては、大部分が正常範囲であった。小児期から食事療法によって身体発育が偏るということはないことを示す。

男女比は、85例中男性26例、女性59例であり、女性患者が男性の2倍以上であった。この理由として、一般的に女性の方が成人後もまじめに通院する傾向があるというほかに、マターナル PKU のことをより真剣に受け止めていると考えることができる。

3. 成人期 PKU 患者の神経予後

表3に示すように、NBS開始前に診断された群（開始前群19例）と開始後診断例（開始後群66例）に分けて比較すると、重症心身障害の人は開始前群19例中6例（31.6%）、開始後群66例中1例（1.5%）と、開始

後群が著しく少なかった。また境界域（軽症または行動異常）、あるいは精神症状のみられた患者は、開始前群で19例中5例（26.3%）、開始後群で66例中8例（12.1%）であった。つまり正常範囲の生活ができているのは、開始前群19例中5例（26.3%）、開始後群66例中62例（93.9%）であった。すなわち NBS 開始後の神経予後は明らかに改善していることを示した。

4. NBS 開始直後5年間の患者の神経予後

開始後群69例のうち開始後5年間に出生した人（開始直後群）は14例であった。14例のうち正常範囲の生活をしていただしたのは7例（50%）であり、開始後5年以後に生まれた患者では55例（96.4%）に比べ予後は良くなかった。NBS開始にもかかわらず最初の5年間に発見された患者に関しては予後が十分に良いとは言えなかった。この理由として、開始当初の血中 Phe 濃度の基準がやや緩かったこと、学童期を過ぎて脳ができあがると厳しい食事療法は不要になると考えていた小児科医が多かったことが考えられる。

5. 就学状況

主治医に対して最終学歴について主治医に訊ねた。調査対象85例中72例の情報が得られた。表4に示すように回答のあった72例中57例（79.2%）は高校、専門学校、大学に進学していた。つまり全体として約80%の人が高校卒業以上であった。この高卒以上のうち、開始前群では16例中8例（50%）、開始後群では56例中49例（87.5%）であった。養護学校のみは7例であったがいずれも開始前群の人であった。すなわち、NBS開始後に発見された患者に関しては神経予後の改善と相関して就学状況も著しく改善したことを示す。

表4 就学状況に関する回答 (回答72例)

	NBS 開始前	開始後
大学卒業	3	23
大学在学中	0	3
短大卒業	0	1
専門学校卒業	1	11
高校卒業	4	11
中学卒業	0	1
養護学校卒業	7	0
不明	1	6
回答数 (計)	16	56

表5 就労状況に関する回答 (回答77例)

就労中	63
無職 (就労可能)	7
就労不可	7
回答数 (計)	77

表6 治療中断理由 (抜粋)

a. ミルクが嫌い (まずい)
b. 経済的負担が重い
c. 不規則な生活, 就労の影響
d. 調子が良かったため自己判断で中断
e. 社会的事情 (親の離婚・養育困難など)
g. 医師から「治療を中断しても良い」と言われた

6. 就労状況

85例中77例の回答が得られた。表5に示すように、就業中または就業可能な人は回答76例中70例 (91%) であった。70例のうち63例は就労中であり、就労可能だが無職という人は専業主婦や学生で、7例であった。また就業不可という7例の人は開始前群であった。すなわち、NBS 開始後に発見された人に限ると、ほとんどの人が就労可能であると思われる。

7. 結婚

結婚していたのは回答53例中15例であった。36例は未婚であったが学生や20歳代など若い人も多いので、成人 PKU 患者は結婚生活が困難であることは意味しない。離婚は2例であった。すなわち、PKU 患者であるからといって結婚の数が少ないとは言えないことがわかった。

8. 治療中断症例について

治療中断症例は少なくとも85例中21例に確認された。このうち8例がマターナル PKU を考慮して治療を再開したという回答があった。治療中断の理由は

表6に示すような記載があった。

9. 成人期 PKU 患者の調査からいえること (考察)

今回の成人期 PKU 患者85人の実態調査から、以下のような考察ができればよい。

- 1) NBS の神経予後改善効果が確認された。成人後も引き続いて嚴重に治療を継続すれば、就学、就職、結婚などの面で正常と変わらぬ生活が可能である。
- 2) NBS 開始前に小児期に治療されなかった例では重度心身障害、知的障害が主であったが、成人後に治療を中断すると、知的障害よりも精神症状が前面に出る可能性がある。
- 3) 調査対象の性別は女性が男性の2倍以上であった。男性患者に治療中断症例、通院中断症例が相当数あることを示唆する。
- 4) 今回の調査は小児科医を対象に行ったが、回収率は100%であった。このことから小児科医を中心とした患者を登録し長期に追跡する体制が有効である。
- 5) NBS 開始直後の発見された患者の予後改善効果は不十分であった。このことは PKU 患者の管理は、嚴重に続けるべきであることを示す。
- 6) 難病指定されてから、成人後に通院を再開した例もあった。公的支援は治療効果を改善させる可能性が高い。
- 7) 主に小児科医は新生児期から治療管理して成人して社会参加するのを見届けて、安心している可能性がある。成人後の状況について関心を持つべきである。
- 8) 以上のエビデンスは、成人期の調査によって初めて明らかになったことである。NBS 患者の長期追跡体制が重要性を示す。

IV. NBS で発見された患者の長期追跡の必要性

NBS で発見される疾患は、稀少疾患であり、診療にはある程度専門性を必要とし、医療現場では、一定レベル以上の標準的診療が求められる。患者家族にとっても、周りに同じ病気の人がいなくて、不安と孤独感は強いことが想像される。お互いの経験談や生活の工夫などの情報交換をするために患者家族会などが最近盛んになりつつある。また患者家族が自主的に定期的に状況を登録する JaSMIn (先天代謝異常患者登録システム) というプロジェクトもでき、こうした患者家族の情報交換の場が年々広がっていることは重要である。

表7 NBS 発見患者の全数登録・長期追跡体制の意義

1. 病型ごとの正確な頻度	
2. 病型ごとの自然歴の把握	
3. エビデンスに基づく診療	
4. 診断治療法の向上	
5. 行政の事業評価	
6. 行政サービスの向上	
7. NBS の社会啓発	
(検討すべき課題)	
1. プライバシーの保持	
2. 情報を管理する窓口	
3. 登録する項目	
4. 情報フィードバックの方法	

表8 将来について不安に思っていること・知りたいこと
(患者家族会代表者回答 n=11)

不安に思っていること	フィードバックしてほしいこと		
治療費	6	同じ病気の人の成人後の生活	10
進学・就職・結婚等	6	他の患者の治療内容	8
同じ病気の人の状況	3	症状の出る確率	6
転居後のこと	1	同じ病気の人の数	4
		いつまで治療が必要か	1

一方で、NBS で発見される疾患には、新生児期に発症してあらゆる治療に抵抗する病型があることも事実である。乳児期早期に死亡したり、重度心身障害を残した患者の家族にとっては、患者家族会に入るメリットをあまり感じられないかもしれない。自主的に登録する任意の患者情報交換システムには限界がある。

NBS 診療において、エビデンスに基づいた診療、テイラーメイド治療、地域格差の是正（均てん化）は必須条件である。患者全数登録、長期追跡体制の意義と検討すべき課題を表7に挙げた。NBS 対象疾患の正確な頻度、病型による自然例の把握、エビデンスに基づく診療、カウンセリング、治療法の向上、また行政サイドからNBS 事業の評価と行政サービスの向上、患者家族のQOL 向上、およびNBS 事業の社会啓発による予防医学の重要性の認識向上に役立つ。

一方患者を登録し長期に追跡する際の課題として、プライバシーの保護の方法、情報管理する場、登録する項目、あるいは情報のフィードバックの方法などが挙げられる。現在研究が進められているが、特に患者プライバシーの保護については慎重な配慮が必要である。

V. 患者登録・長期追跡体制に対する各領域の意見

行政担当部署、主治医（小児科医）および患者家族会の代表者を対象に、患者登録体制について意見をア

ンケート調査した¹⁰⁾。

1. 全国横断的な患者登録体制について各領域の意見(図)

a) 自治体担当者の意見 (n=44)

重要なことだと思う (n=18)、または重要なことだと思うが実際には困難である (n=19) であり、37/44 (84%) の担当者が必要性を認めていた。

b) 中核医師 (n=47)

47都道府県の中心的な医師を自治体から指名してもらい（中核医師）、中核医師を対象に調査したところ、45/47 (95.7%) の人が全数登録の必要性を感じていた。

c) 患者家族会の代表者 (n=11)

9/11 (81.8%) の人が、登録体制はぜひ必要と回答した。

以上のように自治体の担当者、中核医師(小児科医)、および患者家族会代表者に意見を聞いた範囲では、全国横断的な患者の登録体制については必要性を感じていることが明らかになった。

2. 患者家族会の期待されること

患者家族の立場から、不安に思っていることの内容と、患者の追跡体制からフィードバックしてほしい項目について訊ねた。

a) 将来に対して不安に思っていること

表8に示すように、治療費のこと、いつまで治療が続くのかという疑問、進学、就職、結婚等についての不安が挙げられた。これらについても、長期追跡体制があることによって、疾患ごとに病型ごとにエビデンスに基づいた情報提供が可能になるとと思われる。

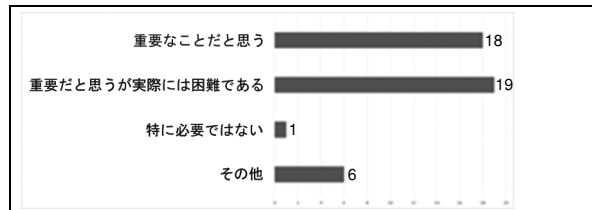
b) 追跡体制からフィードバックしてほしいこと

表8に示すように、同じ病気の人の成人後の生活、他の患者の治療内容、症状の出る確率などの情報が挙げられた。稀少疾患のために長期の情報が少なく、また同じ疾患の患者も同様の治療をされているのか、主治医の稀少疾患の診療経験について不安を感じている場合もある。

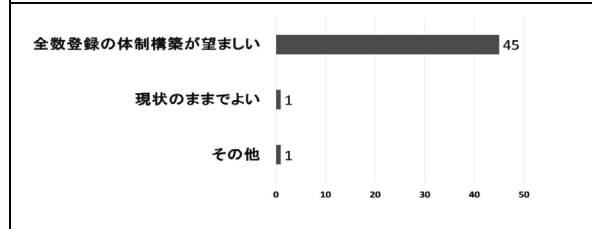
VI. おわりに

NBS は公費を投入して行われる障害予防事業である以上、①事業が適正に行われているか、②小児の国民の役に立っているか、③費用対効果は適切かなどのチェックが継続的に行われなければならない。新生児期に発見されて小児期を正常に発達しても、成人後に

A. 自治体担当者
(n=44)



B. 各自治体の中核医師
(n=47)



C. 患者家族会の代表者
(n=11)



図 全国横断的な患者登録体制について

神経症状などが出ては意味がなくなる。新生児期に遭遇した小児科医は小児期だけを見て安心すべきではない。発見された患者の全数登録・長期追跡体制の構築が不可欠である。

また先天代謝異常は元来「小児科的な疾患」であるかもしれないが、成人になると成人特有の健康チェックも必要になり内科医へのバトンタッチ、すなわち移行期医療の体制を整備する必要がある。NBSは新生児期の検査から出発するが「新生児健診」ではない。また小児期の発育発達を保証することが目標ではない。「発見された病気の本来の症状が出ないように、生涯にわたって患者家族を支援する事業」である。TMSが導入された今、NBSの体制を見直すチャンスである。

文 献

- 1) 山口清次, 但馬 剛, 大浦敏博. 特集「マススクリーニングの今」. 日本医事新報 2016; 4838: 25-50.
- 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) Yamaguchi S, Purevusren 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. Jpn J Mass Screening 2013; 23 (3): 270-276.

- 4) 山口清次. タンデムマス・スクリーニング. 小児科診療 2016; 6: 745-752.
- 5) 山口清次. タンデムマス法を導入した新生児マススクリーニングの効果と課題. 公衆衛生 2018; 82(2): 1-7.
- 6) 山口清次. タンデムマスを導入した新生児マススクリーニングの社会的意義と課題. 公衆衛生情報 2014; 44: 5-8.
- 7) 山口清次. マススクリーニングのコホート・コンサルテーション体制に関する研究. 平成26~28年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業) 総合研究報告書. 2017年3月.
- 8) 北川照男, 松田一郎, 大和田操, 岡野善行, 大浦敏博, 山口清次, 青木菊麿. アンケートによる成人PKUの生活実態調査および栄養学的調査. 特殊ミルク情報 2017; 53: 4-6.
- 9) 山口清次, 青木菊麿, 鶴田憲二. 新生児マススクリーニングで発見された患者の長期追跡体制の必要性: フェニルケトン尿症の成人患者の生活実態調査を通して. 公衆衛生情報 2018; 6: 10-12.
- 10) 山口清次. 各自治体の新生児スクリーニング連絡協議会の全国ネットワーク化による事業の質向上に関する研究. 地域保健総合推進事業: 日本公衆衛生協会(理事長 篠崎英夫) 平成29年度分担事業報告書(全ページ35p), 2018(3月).