

新しい新生児マススクリーニング

タンデムマス Q&A 2012



2012年 3月

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」

はじめに

「子どもの病気は治療よりも予防」という言葉があります。病気の治療が進歩して、治らなかった病気が治るようになることは大変重要なことです。一方、これから長い人生を歩む子ども達を障害の発生から守るために、**予防措置**を講じることもきわめて重要なことです。

小児に対する予防医学は小児保健活動が中心になります。小児保健活動の主な柱は、①乳幼児・学童健診、②予防接種、および③マスキング事業ではないかと思われます。わが国の新生児マスキングは昭和52年（1977年）に始まり34年が経過します。この間1万人以上の小児が障害の発生を免れたと言われています。

そして1990年代に新しい新生児マスキング検査法として**タンデムマス法**が開発されて、2000年以降になって世界的に普及しつつあります。わが国でも（平成16年度、2004年）より厚生労働科学研究費補助金によって研究班が組織されて、「タンデムマス法を我が国に導入する価値があるか」、「導入するならば何を整備すべきか」ということを中心に研究して参りました。そして昨年（平成23年）3月に、「これまでの研究成果をもとに、各自治体においてはタンデムマス法を用いた新生児マスキング検査の導入を積極的に検討するようお願いする」という**厚生労働省母子保健課長通達**が出されました。

新しい検査法であるタンデムマス法について、主に行政、検査機関、および医療関係者に理解を深めていただくことを目的として「タンデムマス Q&A 2012」を研究班の成果の一部として作成しました。新生児マスキング事業の効率化、子どもたちの福祉向上のために参考になれば幸いです。

2012年3月

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」
新生児マスキング研究班
研究代表者 島根大学医学部小児科 山口清次

目次

はじめに	1
目次	2
研究班構成	4

A 新生児マススクリーニングの概要

1. 新生児マススクリーニングとは何ですか？	5
2. 公的事業なのですか？	6
3. 新生児マススクリーニングにおける各部署の役割は？	7
4. マスクリーニングの対象になる病気の条件	8
5. これまで日本で行われてきた新生児マススクリーニング	9

B タンデムマス検査とは？

1. タンデムマス法を用いたマススクリーニングについて	10
2. タンデムマス法を用いた「拡大スクリーニング」の対象疾患	11
3. タンデムマス検査の実際	12
4. タンデムマスで測定するもの	13
5. タンデムマスの検査精度は？	14
6. タンデムマスの機器	15
7. 検体の前処理と試薬	16
8. タンデムマス法の診断指標	17

C タンデムマス法で発見される病気

1. タンデムマス法によるスクリーニング対象疾患	18
2. タンデムマスで発見できる病気の概要	19
3. アミノ酸代謝異常について	20
4. 有機酸の代謝異常について	21
5. 脂肪酸の代謝異常について	22

D タンデムマスで異常が見つかった時の対応

1. タンデムマス法で陽性例に遭遇した時の対応手順	23
2. 精密検査で行われる特殊検査はどのようなこと？	24
3. 確定診断のための全国ネットワークとは？	25
4. 患者家族への対応で気をつけるべきこと	26
5. 保険収載されていない特殊な検査、治療項目	27
6. 病気の診断・治療を進める上での注意点	28

E タンデムマスで見つかる病気の治療

1. 治療の原則 29
2. 代謝異常症の治療用特殊ミルクとは？ 30
3. 食事療法の基本と治療用特殊ミルク一覧 31
4. 治療に使われる薬剤 32

F 効率的なタンデムマス・スクリーニング体制

1. 自治体で対応すべきこと 33
2. タンデムマス法導入時のいくつかの課題 34
3. タンデムマス検査施設「集約化」について 35
4. タンデムマスの必要台数 36
5. タンデムマスの検査費用・ランニングコストは？ 37
6. タンデムマスの費用対効果について 38
7. タンデムマス法の長所と短所 39

G その他の事項

1. いくつかの専門用語の解説 40
2. 有機酸・脂肪酸代謝異常症の患者家族ネットワーク 41
3. 新生児マススクリーニングのいくつかの課題 42
4. 各自治体のタンデムマス法導入状況 44

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）研究班
**「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」**

(H22- 次世代 - 一般 -005) (研究代表者 山口清次)

研究分担者	分担研究課題
1) 山口清次 島根大学医学部小児科学教授	効率的な体制、臨床的效果に関する研究、および研究総括
2) 重松陽介 福井大学医学部看護学科教授	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
3) 松原洋一 東北大学大学院遺伝病学教授	効果的な診療ネットワークの整備に関する研究
4) 大浦敏博 仙台市立病院小児科医長	患者の QOL 向上に関する研究
5) 宮崎 徹 東京大学大学院分子病態医科学教授	新技術を応用した有機酸血症治療法の開発
6) 原田正平 国立成育医療研究センター研究所室長	検査体制、精度管理体制の質的向上に関する研究
7) 大日康史 国立感染症研究所主任研究官	新生児マススクリーニング事業の費用対効果の研究
8) 平原史樹 横浜市立大学生殖生育病態医学教授	産科医療機関との連携向上に関する研究





1 新生児マススクリーニングとは何ですか？

① 概念

知らずに放置すると、やがて神経障害が出たり、生命にかかわるような障害が発生する可能性のある生まれつきの病気（先天代謝異常等）を、赤ちゃんのうちに見つけて、発病させないように対策を講じて障害発生を予防する事業です。

② 新生児マススクリーニングの実際

生後数日の赤ちゃんの足の裏から、ごく少量の血液をろ紙にしみ込ませて、専門の検査機関に送り、問題となる病気がないかどうか調べてもらいます。検査で陽性を示した赤ちゃんは、各地域の専門医の診察を受け、必要に応じて治療や生活の指導を受けます。



血液ろ紙の採取（室温で水平静置して乾かし検査施設に送ります）

 ① 新生児マススクリーニングの基本方針 

新生児マススクリーニング事業は、単なる「検査事業」ではなく、国策による「子どもの成育段階で起こる障害発生の予防事業」です。

※マススクリーニングの本来の趣旨から好ましくない状況

(例)「検査を受けたい人だけ」が受ける

「経済的に許される人だけ」が受ける

「タンデムマスなどの新しい情報を知っている人だけ」が受ける

 ② マススクリーニング事業の評価 

税金を使って行う以上、スクリーニング事業が国民の福祉に適切に役立っているかどうかを評価するために、自治体は、患者の発育状況を把握し、常に事業評価をする必要があります。

※事業評価の内容

1. すべての赤ちゃんが検査を受けているか？
2. 見つかる病気の頻度はどうか？
3. 確定診断と治療は適正に行われているか？
4. 見つかった子どもは障害発生が予防されているか？
5. 診断、治療に不可欠な環境は整備されているか？
6. 費用対効果は適正か？

3 新生児マススクリーニングにおける各部署の役割は？

① 新生児マススクリーニングの連携の重要性

新生児マススクリーニングで異常が見つかったとき、その後につづく確認検査、診断、治療、患者の追跡、患者家族のサポート、事業の評価、検査の精度管理、社会啓発活動などの「連携」があって初めて機能する事業です。

② 自治体の役割

自治体は、赤ちゃんの検体採取から、検査、診断・治療状況、患者の転帰などを全体として統括し、事業評価をする必要があります。そのために各自治体にマススクリーニング連絡協議会、コンサルタント医師を配置するなどして、定期的に社会啓発や事業評価する体制をとることが望ましいと思われます。

中央レベルで、**発見された患者数把握、精度管理、治療用ミルク供給、小児慢性特定事業、費用対効果の評価**など、新生児マススクリーニング事業をサポートし継続的に維持、評価する体制が整備されることが望まれます。

各部署	具体的内容
行政	事業評価 自治体の連絡協議会 発見例の長期把握 社会啓発の企画
産科・新生児施設	適切な説明・指導 検体採取・送付 専門施設への紹介
検査施設	検査実施 検体登録・保存 精度管理チェック 定期的技術研修
小児科医療機関	確定診断 治療・生活指導 患者追跡

中央からのサポート機関

厚生労働省
雇用均等・児童家庭局母子保健課
母子愛育会特殊ミルク事務局
小児慢性特定疾患治療研究事業

マスクリーニング対象疾患の満たすべき要件

マスクリーニングはただ病気を早期発見するためのものではありません。小児の「障害発生の予防」に役立つことが求められます。従って、マスクリーニング「対象疾患」は一定の要件を満たさなければなりません。これは以下のように要約できます。(集団検診のための Wilson & Junger の基準(1968)がもとになっています)

- | | |
|--------------------|-------------------|
| ① 発病する前に見つかる病気 | ⑤ 精度の高い検査 |
| ② 放置すると重大な障害を起こす病気 | ⑥ 安価な検査費用 |
| ③ 治療法のある病気 | ⑦ 好ましい費用対効果 |
| ④ 赤ちゃんに負担にならない検査 | ⑧ 発見されたときの適切な医療機関 |

※ 集団検診のための Wilson & Junger の基準、WHO (1968)

- ① 目的とする疾患が重要な健康問題である
その疾患の頻度が高い(例: がん検診)
緊急な対処が必要(例: 新生児代謝異常検査)
- ② 早期に発見を行なった場合に、適切な治療法がある
- ③ 陽性者の確定診断の手段、施設がある
- ④ 目的とする疾病に潜伏期あるいは無症状期がある
- ⑤ 目的とする疾病に対する適切なスクリーニング検査法がある
「適切な」とは、費用や判定に要する時間も含む
- ⑥ 検査方法が集団に対して適用可能で、受け入れやすい
- ⑦ 目的とする疾病の自然歴がわかっている
- ⑧ 患者、要観察者に対する追跡 follow-up システムが確立している
- ⑨ スクリーニング事業の費用/便益が成立する
- ⑩ スクリーニングの意味、内容が受診者に周知されている

これまでの新生児スクリーニングの結果

1977年から全国で実施され、2011年まで以下の6疾患を対象に検査が行われてきました。

疾患	頻度	検査方法
<アミノ酸代謝異常症> 1) フェニルケトン尿症 (ビオプテリン欠乏症*) 2) メープルシロップ尿症 3) ホモシスチン尿症	1 : 6 万 (1 : 158 万) 1 : 50 万 1 : 80 万	ガスリー法 HPLC 法 酵素法
<糖質代謝異常症> 4) ガラクトース血症 (全体)** (1型) (2型)	1 : 3 万 (1 : 80 万) (1 : 60 万)	ボイトラー法 ペイゲン法 酵素法
<内分泌疾患> 5) 先天性甲状腺機能低下症*** 6) 先天性副腎過形成	1 : 3,000 1 : 2 万	ELISA 法

* ビオプテリン欠乏症は、いわゆる「悪性高フェニルアラニン血症」。

** ガラクトース高値の多くは酵素欠損でなく、門脈奇形やシトリン欠損症等の2次性のもので、真の先天性ガラクトース血症は極めて稀です。

*** 先天性甲状腺機能低下症が最も頻度が高く、治療費も安価なので費用対効果がすぐれています。

B タンデムマス検査とは？

1 タンデムマス法を用いたマススクリーニングについて

① タンデムマス法の概要

質量分析計という精密機器を2つ並べた分析機器を「タンデム型質量分析計」（タンデムマス）といいます。非常に感度のよい測定機器です。1990年代に米国でタンデムマス・マススクリーニング法が開発されました。

タンデムマス法を使えば、これまで使っている血液ろ紙で、1回の分析でたくさんの病気を調べることができます。対象疾患拡大にともなってより多くの小児が障害から予防されると期待されています。

② 世界のタンデムマス法の普及状況

2000年以降に、アジアを含む主要な国でタンデムマス法が導入されています。

世界のタンデムマス法導入状況（2009年時点）

	全国実施 (公的实施)	一部実施 (パイロット研究等)
北米 欧州	米国、カナダ、 ドイツ、スイス、英国、 オーストリア、オランダ、 ベルギー、ルクセンブルク、 スウェーデン、ノルウェイ、 ポルトガル、アイスランド	イタリア、スペイン、 フランス、フィンランド、 ポーランド、ロシア
アジア 太平洋	オーストラリア、 ニュージーランド、 台湾、香港、シンガポール、 イスラエル	日本（パイロット、30%） 韓国（有料、70%） 中国（パイロット：上海、杭州） サウジアラビア、エジプト
中南米	コスタリカ、ウルグアイ	アルゼンチン、ブラジル、 チリ、メキシコ

※日本では2011年3月に、厚労省から「積極的に先天代謝異常の新しい検査法（タンデムマス法）を導入することが望ましい」という通達が出ました。

タンデムマス法を用いた「拡大スクリーニング」の対象疾患

これまで新生児マススクリーニングの対象疾患は6疾患ですが、タンデムマス法を導入すれば1回の検査で非常にたくさんの病気を調べることができます。これを「拡大スクリーニング」と呼びます。

タンデムマス法では、現在対象となっているアミノ酸代謝異常3疾患を含む20種類の病気が、1回の検査でスクリーニング可能となるといわれています。しかし、見逃し例、治療効果などの要件を勘案して現時点ではこのうち16疾患を一次対象疾患としています。

タンデムマス法を用いた「拡大スクリーニング」

①タンデムマス法（発見しうる病気）

アミノ酸代謝異常

1. フェニルケトン尿症
2. ホモシスチン尿症
3. メープルシロップ尿症
4. シトルリン血症1型
5. アルギニノコハク酸尿症
6. シトルリン欠損症
7. 高チロシン血症1型
8. 高アルギニン血症

有機酸代謝異常

9. メチルマロン酸血症
10. プロピオン酸血症
11. イソ吉草酸血症
12. メチルクロトニルグリシン血症
13. ヒドロキシメチルグルタル酸血症
14. 複合カルボキシラーゼ欠損症
15. グルタル酸血症1型
16. βケトチオラーゼ欠損症

脂肪酸代謝異常

17. MCAD欠損症
18. VLCAD欠損症
19. 三頭酵素欠損症
20. CPT-1欠損症
21. CPT-2欠損症
22. CACT欠損症
23. 全身性カルニチン欠乏症
24. グルタル酸血症2型
25. SCAD欠損症

これまでの
新生児スクリーニング疾患
(6疾患)

アミノ酸代謝異常

- ①フェニルケトン尿症
- ②ホモシスチン尿症
- ③メープルシロップ尿症

内分泌疾患

- ④先天性甲状腺機能低下症
- ⑤先天性副腎過形成

糖質代謝異常

- ⑥ガラクトース血症

- ②先天性甲状腺機能低下症
- ③先天性副腎過形成
- ④ガラクトース血症

②③④は従来の方
法で続ける

※タンデムマス法で発見しうる病気を25種類あげていますが、このうち16疾患（番号に下線）が見逃しの少ない「1次対象疾患」です。

3 タンデムマス検査の実際

① タンデムマスの概略

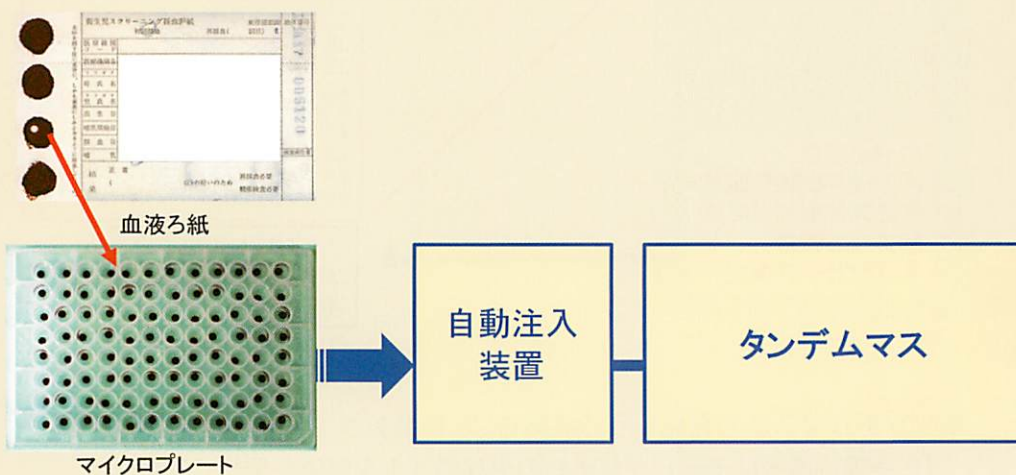
タンデムマスとは、タンデム型質量分析計（タンデム・マスペクトロメーター）の略称です。微量の血液で血中のアミノ酸やアシルカルニチンを高感度分析できます。

※ “タンデム” と “マス” の意味

タンデムとは「直列に2つ並んでいる」という意味です。マスとは「質量」の意味です。タンデムマスとは、質量分析計が2つ直列に配置された分析計のことです。

② タンデムマス分析の流れ

- ① 現行スクリーニングと同じ血液ろ紙から抽出した試料をマイクロプレート（1枚96穴）にのせ、自動注入装置にセットすれば分析がスタートします。
- ② 1検体あたりの分析時間は1～2分で、高精度、迅速に多数検体の分析が可能で、1台のタンデムマスで年間5～6万人分の検査が可能です。
- ③ 専門技術者による取り扱いと、メーカーによる定期メンテナンスが必要です。



4 タンデムマスで測定するもの

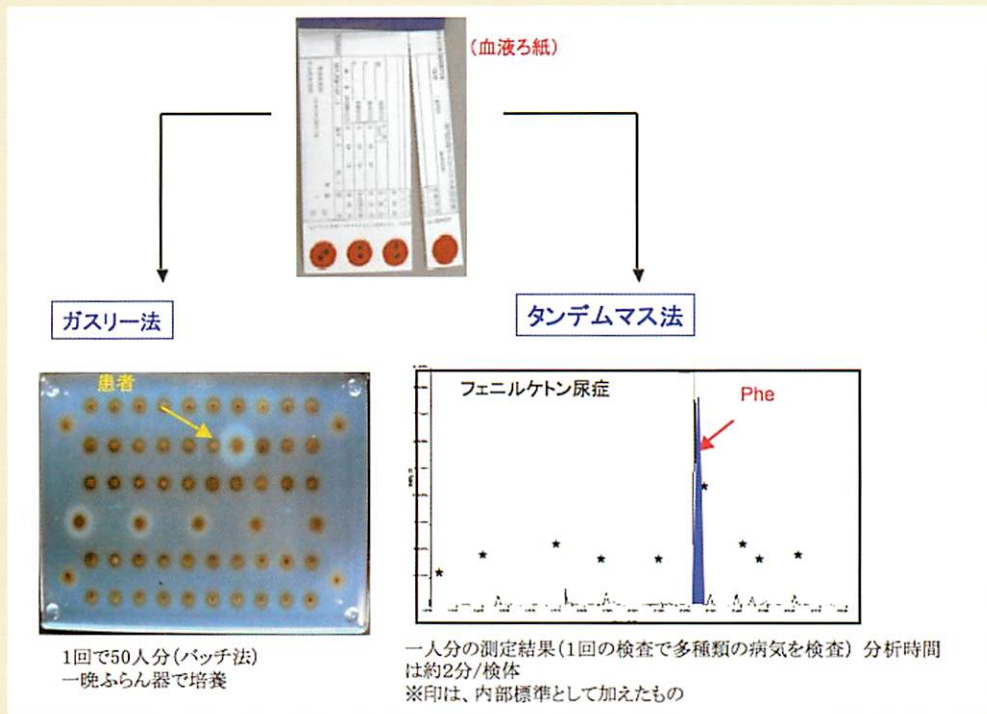
① 何を測定するのか

アミノ酸とアシルカルニチンを分析します。

検査するもの	見つかる病気
アミノ酸	アミノ酸代謝異常症（フェニルケトン尿症など）
アシルカルニチン	有機酸代謝異常症 脂肪酸代謝異常症

② タンデムマス分析で使用される血液ろ紙（現在のろ紙と同じ）と分析結果の例

ガスリーテストではボンヤリとみえる白い円の大きさ（下図左）、タンデムマス法では分析ピーク（下図右）として測定します。



5 タンデムマスの検査精度は？

① 再採血率の比較

タンデムマスは、従来の方法（ガスリー法）に比べ検査精度の面で優れているので、「再採血」の率が低くおさえられ、家族の精神的負担、精密検査費用なども低くなります。おおよその再採血率は以下の通りです。

検査法	再採血率
1) タンデムマス法 (16疾患全体)	0.1～0.6%
2) これまでの新生児スクリーニング (6疾患全体)	1.0～1.5%

② 精度管理の重要性

タンデムマス法では、微量の検体を高感度分析します。再検査のために呼び出されることは、家族にとって大きなストレスです。再採血率を減らし、かつ見逃し例をなくすために、日々の精度管理が非常に重要になります。スクリーニング体制の精度管理を認証するシステムも必要と考えられています。タンデムマス・スクリーニングにかかわる何らかの中央組織（学会など）を通してこのような取り組みを行うことも考えられています。

③ 外部精度管理と内部精度管理

タンデムマス分析の特徴として、同じ機器でも測定値がずれることが知られています。このズレは、カットオフ値にも影響し、偽陽性率、見逃し率に影響します。検査の精度管理には次の2つがあります。

- (1) **内部精度管理**：検査施設内で毎日行うものです。測定値が高めに出たり、低めに出ることがありますので、一定範囲内で測定されているかを確認します。カットオフ値が適正か、継続的にチェックする必要があります。
- (2) **外部精度管理**：外部から送られた試料を分析して、測定値が他施設と比べて妥当なものかを監視するものです。現在、**米国疾病予防管理センター（CDC）**による精度評価プログラムを無料で利用することができます。日本でも新生児マススクリーニング研究開発センター（精度管理センター）でシステムを構築中です。

6 タンデムマス機器

現在以下のような機器がマススクリーニングに普及しつつあります（この他にもあります）。

- (1) マススクリーニングでは「検体の非誘導体化」が主流になると考えられます。それが可能な機器が必要となります。
- (2) 専門技術者による取り扱いと、メーカーによる定期メンテナンスが必要です。
- (3) タンデムマス・スクリーニング用ソフトウェアでは、対象疾患を見つけるために必要な診断指標のみを選ぶことが必要となります。

(機器の例)

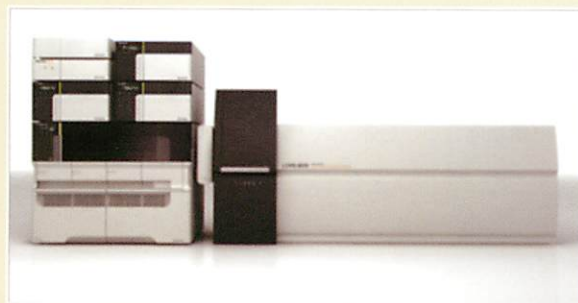
AB-SCIEX 社 API3200



Waters 社 TQD



島津製作所 LCMS-8030



7 検体の前処理と試薬

現在（2012年時点）、検体前処理に「誘導体化法」と「非誘導体化法」があります。前処理が簡単なため、「非誘導体化法」が普及しつつあります。

① 検体前処理法の比較

	誘導体化	非誘導体化
長所	<ul style="list-style-type: none"> a. イオン化効率がよい。感度のよい分析となる。 b. 誘導体化で質量数が大きくなり、精度のよい分析となる。 	<ul style="list-style-type: none"> a. 抽出操作のみであるので測定対象物質の分解が起こりにくい。 b. 危険な試薬は不要であり、特別な設備が要らない。 c. 調製操作が単純であり大量検体処理に適している。（人件費削減）。
短所	<ul style="list-style-type: none"> a. 調製操作が複雑であり、前処理の時間と人がかかる b. 腐食性のある試薬を取り扱うための設備が必要である c. 誘導体化により測定対象物質の分解が起こることがある。 	<ul style="list-style-type: none"> a. イオン化効率の点で劣るため、より高性能の機器を使う必要がある。 b. 質量数が小さい物質では干渉を受けやすく、精度が不十分になることがある。
その他	世界的にはまだ採用している検査施設数が多い	分析キットを使用する施設では標準調製法となっている。

② 前処理試薬の比較

	キット化試薬	非キット化試薬
長所	<ul style="list-style-type: none"> a. 内部標準試薬だけでなく分析用プレートなど調製に必要な器具が用意されている b. マニュアル通りに調製すれば分析の精度が保証されている。 c. 標準濾紙血が付属しており内部精度管理が容易である。 	<ul style="list-style-type: none"> a. 比較的安価である（内部標準試薬のみであるため）。 b. 調製操作の工夫等の自由度がある。
短所	<ul style="list-style-type: none"> a. ややコスト高（試薬以外に調整用具、内部精度管理検体を含むため） 	<ul style="list-style-type: none"> a. 調整用具を準備し、調製操作を自施設でマニュアル化しなければならない。 b. 精度管理用の標準濾紙血を別途入手し、任意の精度管理が必要である

（重松陽介ら、日本マス・スクリーニング学会誌、2011より引用、一部改編）

8 タンデムマス法の診断指標

タンデムマス分析の測定値が正常範囲を超えてないかどうかの基準の値です。これを利用するとき次の注意が必要です。

- ①検体の前処理方法によって違います
- ②使用している機器によっても違うことがあります。
- ③機器の状態（分析検体数）、季節的変動などもあります
- ④各施設で定期的に、測定値のずれがないかをチェックする必要があります
- ⑤一つの指標で複数の対象疾患を見つけることもあります。
- ⑥複数の指標を組み合わせて、スクリーニング精度を上げる工夫もされています。
- ⑦タンデムマス検査における指標の例を以下に示します。文献などに具体的な「カットオフ値」の例が出ていますが、実際には施設によって差があり、あくまで参考値と考えてください。各施設では継続的にカットオフ値を精度管理する必要があります。(p43 参照)

対象疾患とスクリーニング指標物質

	疾患名	指標の例
一次対象疾患	フェニルケトン尿症	Phe
	メープルシロップ尿症	Leu+Ile, Val
	ホモシスチン尿症	Met
	シトルリン血症 1 型	Cit
	アルギニノコハク酸尿症	Cit, Cit/Arg, ASA
	メチルマロン酸血症	C3, C3/C2
	プロピオン酸血症	C3, C3/C2
	イソ古草酸血症	C5
	メチルクロトニルグリシン尿症	C5-OH
	ヒドロキシメチルグルタル酸血症	C5-OH
	複合カルボキシラーゼ欠損症	C5-OH
	グルタル酸血症 1 型	C5-DC
	MCAD 欠損症	C8
	VLCAD 欠損症	C14:1, C14:1/C2
	三頭酵素欠損症	C16-OH, C18:1-OH
	CPT1 欠損症	C0/(C16+C18)
二次対象疾患	シトルリン欠損症	Cit, Cit/Ser, Phe, Tyr, Met など
	β ケトチオラーゼ欠損症	C5-OH, C5:1
	CPT2 欠損症	(C16+C18:1)/C2, C16
	CACT 欠損症	(C16+C18:1)/C2, C16
	全身性カルニチン欠乏症	C0
グルタル酸血症 2 型	C8, C10, C12, C10/C2 など	

1

タンデムマス法によるスクリーニング対象疾患

タンデムマス法では、1回の検査でアミノ酸とアシルカルニチンを測定し、多種類の病気を検査できます。しかし、発見する感度のよい病気とそうでないものがあります。感度のよくない病気では「偽陽性」または「偽陰性」が多くなり、混乱を招くこともあります。そこで、以下のように感度のよい病気を「1次対象疾患」とそうでないものを「2次対象疾患」に分けています。

マススクリーニング対象となる一次疾患と二次疾患

一次対象疾患	二次対象疾患
見逃し例はきわめて少ない 早期治療で障害発生予防に効果が期待できる (一部に超重症型もあります)	現時点では、「検討段階」としている (理由) 新生児期に見逃す可能性がある 確定診断が必ずしも容易でない 治療効果が確実でないなど
アミノ酸代謝異常	
1) フェニルケトン尿症 2) メープルシロップ尿症 3) ホモシスチン尿症 4) シトルリン血症 (1型) 5) アルギニノコハク酸血症	17) シトリン欠損症 18) 高チロシン血症 1型* 19) アルギニン血症*
有機酸代謝異常	
6) メチルマロン酸血症 7) プロピオン酸血症 8) イソ吉草酸血症 9) メチルクロトニルグリシン尿症 10) ヒドロキシメチルグルタル酸血症 11) 複合カルボキシラーゼ欠損症 12) グルタル酸血症 1型	20) β ケトチオラーゼ欠損症
脂肪酸代謝異常	
13) MCAD 欠損症 14) VLCAD 欠損症 15) 三頭酵素欠損症 16) CPT1 欠損症	21) CPT2 欠損症 22) トランスロカーゼ欠損症 23) 全身性カルニチン欠乏症 24) グルタル酸血症 2型 25) SCHAD 欠損症*

略字 (疾患名) : MCAD = 中鎖アシル-CoA 脱水素酵素 ; VLCAD = 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素 ; CPT = カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ ; SCHAD = 短鎖 3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素。

* 印は、日本人ではほとんどなく、確実な診断が困難なため二次疾患からもはずされる予定。

2 タンデムマスで発見できる病気の概要

理論的には以下の病気が見つかるといわれています。前のページで述べたように、「発見できる病気」と「スクリーニング対象疾患」は同一とは限りません。

タンデムマスで発見できる疾患一覧（頻度は2010年時点）

	タンデムマスの対象疾患	発症時期	主な臨床症状	発見頻度*
アミノ酸代謝異常	● 1) フェニルケトン尿症*	新～乳	けいれん、発達遅滞	1:6万
	● 2) メープルシロップ尿症*	新～乳	多呼吸、アシドーシス	1:120万
	● 3) ホモシスチン尿症*	新～乳	遅れ、発育異常	—
	● 4) シトルリン血症（1型）	新～乳	興奮、多呼吸、昏睡	1:9万
	● 5) アルギニノコハク酸血症	新～乳	興奮、多呼吸、昏睡	1:40万
	- 6) シトルリン欠損症	新～乳	一過性乳児肝炎類似症状	1:80万
	- 7) アルギニン血症	新～乳	興奮、多呼吸、昏睡	—
	- 8) 高チロシン血症1型	新～乳	肝不全、腎不全	—
有機酸代謝異常	● 1) メチルマロン酸血症	新～乳	アシドーシス、遅れ	1:11万
	● 2) プロピオン酸血症	新～乳	アシドーシス、遅れ	1:4万
	● 3) イソ吉草酸血症	新～乳	アシドーシス、体臭	1:43万
	● 4) メチルクロトニルグリシン尿症	新～乳	筋緊張低下、ライ症候群	1:14万
	● 5) ヒドロキシメチルグルタル酸血症	新～乳	重症低血糖、発達遅滞	—
	● 6) 複合カルボキシラーゼ欠損症	新～乳	湿疹、乳酸アシドーシス	1:60万
	● 7) グルタル酸血症1型	新～乳	アテトーゼ、遅れ	1:18万
	- 8) βケトチオラーゼ欠損症	新～幼	重症ケトアシドーシス発作	—
脂肪酸代謝異常	● 1) MCAD 欠損症	乳～幼	ライ症候群、SIDS	1:12万
	● 2) VLCAD 欠損症	乳～成	低血糖、筋肉・心障害	1:13万
	● 3) 三頭酵素欠損症	新～成	ライ症候群、SIDS	—
	● 4) CPT1 欠損症	新～乳	ライ症候群、肝障害	1:32万
	- 5) CPT2 欠損症	新～成	ライ症候群、筋肉症状	1:26万
	- 6) CACT 欠損症	新～乳	ライ症候群、SIDS	—
	- 7) 全身性カルニチン欠乏症	乳～幼	ライ症候群、SIDS	1:26万
	- 8) グルタル酸血症2型	新～乳	ライ症候群、低血糖	1:32万
	- 9) SCHAD 欠損症	新～乳	低血糖発作	1:120万

略字（疾患名）：MCAD＝中鎖アシル-CoA 脱水素酵素；VLCAD＝極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素；CPT＝カルニチンバルミトイルトランスフェラーゼ；CACT＝カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ；SCHAD＝短鎖3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素。●＝1次対象疾患。＊＝現行マスキングの対象疾患。新～乳：新生児から乳児期。

3 アミノ酸代謝異常について

アミノ酸とは蛋白質をつくる原料となる栄養素です。どのアミノ酸がうまく利用できないかによって、さらに細かく分類されます。

フェニルケトン尿症

フェニルアラニンというアミノ酸がうまく処理できない疾患です。血液中ではフェニルアラニン濃度が高くなりますが、尿にはフェニルケトンという物質が増えるので、フェニルケトン尿症と呼ばれています。フェニルアラニンを制限したミルクをあたえることで、知能障害が予防できます。

メープルシロップ尿症

イソロイシン、ロイシン、バリンというアミノ酸がうまく処理できない疾患です。この病気の場合、尿の臭いがメープルシロップに似ているため、このように呼ばれます。イソロイシン、ロイシン、バリンを制限したミルクを与えることで、重度の体調不良（ケトアシドーシス発作といいます）を予防します。

ホモシスチン尿症

ホモシスチンというアミノ酸が分解できない疾患です。血液中のホモシスチン濃度が高くなりますが、ホモシスチンの原料となるメチオニン濃度も高くなります。メチオニンを制限したミルクを与えることで、知能障害や脳梗塞を予防します。

シトルリン血症1型、アルギニノコハク酸尿症

この2つは、アミノ酸を利用するときにはできる「アンモニア」の分解ができない疾患です。アンモニアは体に毒ですので、通常はすぐに分解して尿に出るようになっていますが、そこがうまく働きません。蛋白質を制限したミルクにしたり、アンモニアを処理する薬を服用したりして、重度の体調不良（高アンモニア血症）を予防します。

4 有機酸の代謝異常について

有機酸とは、蛋白質を体内で処理するときに見える物質の総称で、アミノ酸より複雑な構造をしています。有機酸が体内に増加することで、重度の体調不良を生じたりします。増加する有機酸の種類によって、さらに細かく分類されます。

メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症

この2つは症状や治療法が似ているので、よく一緒に取り扱われます。母乳やミルクに含まれるたんぱく質から生じる酸性の物質が増加することにより、重度の体調不良（ケトアシドーシス）を生じます。これを予防するために、蛋白質を制限したミルクを用いたり、薬で酸性物質の尿中への排泄を促進させたりします。

イソ吉草酸血症

母乳やミルクに含まれるたんぱく質から生じるイソ吉草酸という酸性の物質が血液中に増加し、新生児のうちに重度の体調不良を生じたり、あるいは感染症などに伴って重度の体調不良を生じたりします。これを予防するために、ロイシンというアミノ酸を除去したミルクを用いたり、薬で酸性物質の尿中への排泄を促進させたりします。

メチルクロトニルグリシン尿症

食事に含まれるたんぱく質から生じる酸性の物質が血液中に増加します。生後6ヶ月以降に感染症などに罹患した際に、重度の体調不良を生じる危険性があります。これを予防するために、ロイシンというアミノ酸を除去したミルクを用いたり、感染症にかかった時は早めに点滴などをうけるようにします。

ヒドロキシメチルグルタル酸（HMG）血症

母乳やミルクに含まれるたんぱく質から生じる酸性の物質が血液中に増加し、新生児のうちに重度の体調不良を生じたり、あるいは感染症などに伴って重度の体調不良を生じたりします。これを予防するために、ロイシンというアミノ酸を除去したミルクを用いたり、感染症にかかった時は早めに点滴などをうけるようにします。

複合カルボキシラーゼ欠損症

母乳やミルクに含まれるたんぱく質から生じる酸性の物質が血液中に増加し、新生児のうちに重度の体調不良（ケトアシドーシス）を生じます。これを予防するために、ビオチンというビタミン剤を服用します。

グルタル酸血症1型

食事に含まれるたんぱく質から生じる酸性の物質が血液中に増加します。このため、神経の異常が生じますが、これは急激に生じたり、あるいは徐々に進行したりします。この予防のため、十分な食事カロリー摂取と蛋白質の制限、ビタミン剤の投与を行います。また、感染症にかかった時は早めに点滴などをうけるようにします。

（神奈川県新生児マススクリーニングパンフレット2011より抜粋、引用）

5 脂肪酸の代謝異常について

脂肪酸とは、脂肪の成分であり、人間ではエネルギーの貯蔵庫として重要な役割をもっています。この脂肪酸の利用がうまくいかないと、長時間の絶食や、感染症などでエネルギー消費が増えた場合などに、重度の体調不良を生じたりします。利用ができない脂肪酸の種類によって、さらに細かく分類されます。

中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症

脂肪酸のうち、中鎖とよばれる、炭素数がそれほど多くない脂肪酸が利用できません。このため、長時間の絶食や、感染症などでエネルギー消費が増えた場合などに、重度の体調不良を生じることがあります。この予防のために、乳幼児のうちは、あまり長時間絶食にならないように注意し、また、感染症にかかった時は早めに点滴などをうけるようにします。

極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症

脂肪酸のうち、極長鎖とよばれる、炭素数が多い脂肪酸が利用できません。このため、長時間の絶食や、感染症などでエネルギー消費が増えた場合などに、重度の体調不良を生じることがあります。筋肉や心臓の異常を生じることがあります。この予防のため、脂肪の摂取を制限し、その代わりに、中鎖とよばれる炭素数がそれほど多くない脂肪酸からできたミルクを用います。

三頭酵素 (TFP) / 長鎖3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素 (LCHAD) 欠損症

脂肪酸のうち、長鎖とよばれる、炭素数が比較的多い脂肪酸が利用できません。このため、長時間の絶食や、感染症などでエネルギー消費が増えた場合などに、重度の体調不良を生じることがあります。筋肉や心臓の異常を生じることがあります。この予防のため、脂肪の摂取を制限し、その代わりに、中鎖とよばれる炭素数がそれほど多くない脂肪酸からできたミルクを用います。

カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ - 1 (CPT1) 欠損症

脂肪酸を輸送するシステムに問題があり、特に脂肪酸のうち、長鎖とよばれる、炭素数が比較的多い脂肪酸が利用できません。このため、長時間の絶食や、感染症などでエネルギー消費が増えた場合などに、重度の体調不良を生じることがあります。この予防のため、脂肪の摂取を制限し、その代わりに、中鎖とよばれる炭素数がそれほど多くない脂肪酸からできたミルクを用います。

1 タンデムマス法で陽性例に遭遇した時の対応手順

① 再検査と緊急性の評価

異常（測定値）の程度、症状や病歴などから、病気である可能性を評価する。病気である可能性が高いと判断された場合には、治療を始めながら確認検査を進める。

② 確定診断

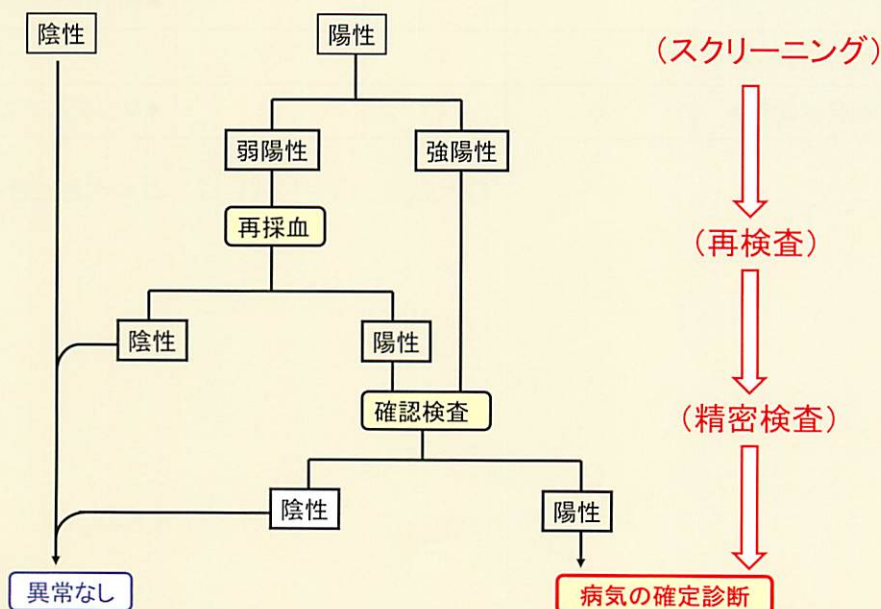
アミノ酸分析、有機酸分析、あるいは遺伝学的検査など（p24 参照）

③ 治療を開始

食事療法、特殊ミルク、生活指導、カルニチン、ビタミンなど（p29 参照）

④ 患者の登録～追跡～全国ネットワーク

- 検査機関から紹介を受けた医療機関（医師）は、診断結果を各自治体のマススクリーニング担当部署（または検査機関）に報告する
- 確定診断された患者については、研究班責任者に報告（福井大学または島根大学）。
- 担当医師（中核医師等）は、必要に応じて全国ネットワーク（p25 参照）に連絡を取り、必要な検査、治療コンサルトなどを受ける。



タンデムマス検査の判定の流れ

① 「偽陽性」をできる限りなくすべき

タンデムマス検査で「陽性」と出ても病気とは限りません。本当に病気かどうか確認検査が必要です。一方、最終結果が出るまでの間の家族の精神的ストレスは大きく、検査のための費用もかかります。「偽陽性」はできるだけ減らさなければなりません（おおむね世界的には0.5%以下です）。

② 確定診断のために行われる検査

- a. アミノ酸の異常 --- アミノ酸分析で確認します。フェニルアラニンの高い時は、プテリジン分析、テトラヒドロビオプテリン（BH₄）負荷試験などを行います。
- b. アシルカルニチンの異常 --- 有機酸代謝異常が疑われる時は、GC/MSによる尿中有機酸分析で診断します。脂肪酸代謝異常が疑われる時は、有機酸分析も役立ちますが、酵素診断、遺伝子診断の必要なことがあります。

	アミノ酸分析	GC/MS	酵素・遺伝子 遺伝学的検査	その他
アミノ酸代謝異常症	◎	○	△	●プテリジン分析 ●BH ₄ 負荷試験
有機酸代謝異常症	△	◎	○	
脂肪酸代謝異常症	△	○	◎	●タンデムマス精査

◎＝必須 ○＝しばしば △＝ときどき有用

① 全国ネットワークとの連携

マススクリーニングの対象疾患は、稀少疾患です。各自治体に確定診断のための特殊な検査のできる施設や、それぞれの専門家をおくことは現実的ではありません。全国のネットワークと連絡を取り、確定診断、診療について相談する体制が効率的です。2012年時点で、特殊検査を提供できる施設を以下にあげています。(人事異動などによって年ごとに変わる可能性があります)

② 中核医療機関、中核医師の役割

各自治体に「中核医療機関」、「中核医師」を指定しておき、これを窓口にして、全国ネットワークに連携するとよいでしょう。**中核医師**は必ずしも先天代謝異常の専門家である必要はありません。日本マススクリーニング学会や、日本先天代謝異常学会などを通じて、新しい情報を入手できる立場にいて、ネットワークと連携できる医師が望ましいと思われます。

確定診断のための特殊検査提供施設(2012年時点)



 ① 「超重症」患者の発見の問題 

- a) 新生児期早期から急性症状で発症し、スクリーニング結果が判明した時にはすでに死亡していたり、障害を遺している場合があります。スクリーニングが間に合いません。
- b) 発見しても生命を救えない子どもの数が多いという理由で、比較的頻度の高い病気でもこれらをマススクリーニング対象疾患から外している国もあります。

 ② 軽症患者の発見の問題 

- a) タンデムマス・スクリーニングをしなかったら、知らずにすんでいたかもしれない軽症の病気が見つかる可能性もあります。現在のところこれらの自然歴が不明で、見つける必要があるのかまだわかっていない病気もあります。
- b) 新生児期に軽度の異常で発見されたのに、経過をみているとやがて検査値が正常化する場合があります。このような場合、家族に精神的ストレスをかけただけで終わってしまったという結果になるかも知れません。

 ③ 家族へ説明する時に配慮すべきこと 

- a) フェニルケトン尿症や先天性甲状腺機能低下症のように、治療しないとほぼ100%障害が発生し、早期発見し治療をするとほぼ100%効果が保証されている場合は、説明しやすいのです。
- b) しかし有機酸・脂肪酸血症などでは「ふだん正常かも知れませんが、発熱や下痢のとき急変する可能性があります」と説明しなければならぬことが少なくありません。
- c) このようなとき家族は非常に強いストレスを感じるかも知れませんが、逆に家族に十分に伝わらなくて発症してしまうかも知れません。

 ④ その他の問題 

- a) マスクリーニングで病名がついたために、特に症状なく過ごしているにもかかわらず精神的ストレスになる可能性もあります。
- b) マスクリーニングで確認検査が必要になったり、病気が確定診断された患者家族の心理的サポート、遺伝カウンセリングなどのできる体制が望まれます。

5

保険収載されていない特殊な検査、治療項目

タンデムマスで見つかる病気は、稀少疾患のため標準医療としての承認が遅れがちです。対象疾患の診断や治療のために以下のような項目の収載が望まれます。

保険収載されていない特殊検査、治療項目

1) 検査技術	
a) プテリジン分析	高フェニルアラニン血症の鑑別診断
b) 尿中有機酸分析*1	有機酸代謝異常の生化学診断
c) 血中アシルカルニチン分析*1	有機酸代謝異常、脂肪酸代謝異常の診断
d) カルニチン分画定量（酵素法）	カルニチン欠乏状態の評価
2) 治療薬	
a) フェニル酪酸ナトリウム	高アンモニア血症の治療
b) ベタイン*2	ホモシスチン尿症の治療薬

※平成 24 年 4 月より、医療保険項目「**遺伝学的検査**」に、タンデムマス法の一次対象疾患 16 疾患が追加されました。「遺伝学的検査」とは、酵素検査、遺伝子解析などによって遺伝的疾患を診断する技術です。これまで筋ジストロフィーや、ムコ多糖症など 15 疾患が対象でした。

* 1 平成 24 年 4 月より、医療保険項目「**先天性代謝異常症検査**」に、ガスクロマトグラフィー・マススペクトロメトリー等を用いた有機酸等の分析に加えて、タンデムマスを用いた血中カルニチン分析が加わりました。（但し現時点では、受診した病院で検査した時のみ算定される事になっています。平成 24 年度診療報酬改定参照）

* 2 未承認薬です。

 ① 診断上の注意点 

- a) 確定診断や治療経過を評価するために、尿中有機酸分析 (GC/MS)、血中アシルカルニチン分析、カルニチン分画定量など特殊検査が必要になります。
- b) 確定診断のために、酵素診断、遺伝子診断の必要になるケースもあります。
- c) 有機酸、アシルカルニチン分析の結果の解釈に専門知識を必要とすることが多く、地域をこえた診断ネットワークが必要です。
- d) 検査技術者、小児科医師等を対象にした「診断ガイドライン」も整備する必要があります。

 ② 治療上の問題点 

- a) 対象疾患は稀少疾患であり専門家が少ないことが問題です。ブロック毎にコンサルト医師を指定するなど「治療ネットワーク」が必要と思われます。
- b) 「治療ガイドライン」の整備、充実が必要となります。
- c) 稀少疾患のために治療が遅れており、薬事承認・保険収載されていない治療薬があります。これらの項目の保険収載などによるサポートが望まれます。(p27 参照)

 ③ その他 

タンデムマス導入は、マススクリーニングにおける「診断、治療ネットワーク」を整備し、さらに検査施設の集約化をはかり、ムダをなくして効率的な体制に立て直すチャンスでもあります。



1 治療の原則

治療の方法

- a) 食事療法
見つかった病気の多くに対して、治療用特殊ミルク（p30 参照）を使用した食事療法が行われます。（恩賜財団母子愛育会特殊ミルク事務局に相談）
- b) カルニチン投与：
有毒な有機酸などをカルニチンが結合して身体の外に出す作用があります。
- c) ビタミン投与：
ビタミン類（B₁、B₂、B₆、B₁₂、ビオチンなど）の投与が奏功する病気もあります。
- d) 食事間隔の指導：
脂肪酸代謝異常症などでは、乳児期に哺乳の間隔を長くあけないなどの工夫だけで発症が予防されるものもあります。
- e) 生活指導：
風邪などで食事がとれない時に（シック・デイ）、早めにブドウ糖の点滴治療をしたりして、低血糖による突然死を防ぎます。

※治療に関する参考資料

「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 42 巻別冊 恩賜財団母子愛育会（2007 年 4 月）

（web からダウンロードすることができます）

（web アドレス）<http://www.boshiaiikukai.jp/milk.html>

2 代謝異常症の治療用特殊ミルクとは？

「特殊ミルク」とは、代謝異常の食事療法をしやすくするために、病気に応じて一定の栄養成分を制限したり、または強化するなどして作られたものです。

① 特殊ミルク共同開発事業

新生児マススクリーニング等で発見された先天代謝異常の治療のために治療用特殊ミルクの改良開発、安定供給を目的として、昭和55年度より開始されました。

※恩賜財団母子愛育会特殊ミルク事務局

<http://www.boshiaiikukai.jp/milk.html>

(TEL 03-3473-8333)

② 特殊ミルクの種類

アミノ酸代謝異常、有機酸代謝異常および脂肪酸代謝異常の疾患ごとに適した特殊ミルクを使用する必要があります。

医薬品	医師の処方。健康保険等の適用
登録品目	公費とメーカーの協力で無料提供（窓口：特殊ミルク事務局）
登録外品目	乳業会社の負担で無料提供（窓口：特殊ミルク事務局）
市販品目	有料（メーカーまたは薬局で購入）

※恩賜財団母子愛育会総合母子保健センター特殊ミルク事務局から発刊される「特殊ミルク情報」に掲載されています。

③ 特殊ミルクの供給を受ける際の負担

タンデムマス・スクリーニング対象疾患（アミノ酸、有機酸、脂肪酸代謝異常）のうち、特殊ミルクを必要とするほとんどの病気に対して何らかの補助を受けることができます。

3

食事療法の基本と治療用特殊ミルク一覧

疾患	食事療法の基本	治療用特殊ミルクの種類
フェニルケトン尿症	フェニルアラニン制限食	●フェニルアラニン除去ミルク配合散「雪印」 ○フェニルアラニン無添加総合アミノ酸粉末 (A-1) ○低フェニルアラニンペプチド粉末 (MP-11)
メープルシロップ尿症	分枝鎖アミノ酸制限食	●ロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルク配合散「雪印」
ホモシスチン尿症	シスチン添加低メチオニン食	○メチオニン除去粉乳 (S-26)
シトルリン血症 1 型 アルギニノコハク酸尿症	たんぱく制限食	○高アンモニア血症・シトルリン血症フォーミュラ (7925-A) ○蛋白除去粉乳 (S-23)
シトリン欠損症	乳糖除去	○MCT フォーミュラ (721、ML-3) ○乳糖除去ミルク (110、MC-2)
メチルマロン酸血症 プロピオン酸血症	イソロイシン・バリン・メチオニン・スレオニン制限食	○イソロイシン・バリン・メチオニン・スレオニン除去粉乳 (S-10) ○イソロイシン・バリン・メチオニン・スレオニン・グリシン除去粉乳 (S-22) ○蛋白除去粉乳 (S-23)
イソ吉草酸血症 メチルクロトニルグリシン尿症	ロイシン制限食	○ロイシン除去フォーミュラ (8003)
ヒドロキシメチルグルタル酸血症	ロイシン制限食 脂肪制限食	○ロイシン除去フォーミュラ (8003)
長鎖脂肪酸代謝異常症	中鎖脂肪酸 (MCT) 長鎖脂肪酸制限食 食事間隔の注意	○必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ (721)

○特殊ミルク共同安全開発事業による治療用特殊ミルク； ●薬価収載品（健康保険で使用する医薬品）

※治療用特殊ミルクにはビオチンなどのビタミン含有量が少ないことが問題になっている。先天代謝異常の場合は、特殊ミルクと普通のミルクを合わせて使用するのでビタミン欠乏症状の出ることは稀であるが、一応念頭におくことが望ましい。

4 治療に使われる薬剤

1) テトラヒドロbiopterin (BH4)

フェニルアラニンを代謝する酵素の補酵素としてはたらくビタミンの一種です。高フェニルアラニン血症（フェニルケトン尿症）の一部で有効な病型があります。食事療法が必要なくなる例もあります。

2) チアミン (ビタミン B1)

メーブルシロップ尿症で欠損する酵素の補酵素です。メーブルシロップ尿症の一部の患者で効果がみられます。

3) ベタイン

未承認薬ですが、ホモシスチン尿症に効果があります。

4) 葉酸

ホモシスチン尿症をとまなうメチルマロン酸血症に効果があります。

5) レボカルニチン (L-カルニチン、エルカルチン[®])

有機酸や脂肪酸の運搬体です。病気のために細胞の中に蓄積した有害な有機酸はカルニチンと結合して体外に排泄されます。患者にレボカルニチン（エルカルチン[®]）を投与すると、解毒作用があります。

6) ビタミン B12

メチルマロン酸血症の中にはビタミン B12 がよく効く病型があります。このような患者では、大量（例えば通常量の 20 倍以上）の B12 製剤を服用するだけで症状が改善し、食事療法が不要になります。

7) メトロニダゾール

腸の中にはプロピオン酸を産生する細菌がいます。プロピオン酸が吸収されると、メチルマロン酸血症やプロピオン酸血症にとっては好ましくありません。メトロニダゾール（フラジール[®]）という抗生物質は、プロピオン酸を産生する腸内細菌を抑える作用があり、増加した有機酸を減らす作用があります。

8) ビオチン

複合カルボキシラーゼ欠損症という病気では、大量のビオチン（10～40mg/日）を投与すると臨床症状が改善することが知られています。

9) リボフラビン (ビタミン B2)

グルタル酸血症 2 型の一部には、大量（100～300mg/日）のリボフラビンを投与すると臨床症状が改善する病型があることが知られています。

1 自治体で対応すべきこと

新生児マススクリーニングは自治体事業です。自治体では以下のようなサポートが必要です。

① マススクリーニング連絡協議会

適正に事業が進められているか検証するために、行政の担当者のほか、小児科医、産婦人科医、検査機関代表者等が定期的に委員会を開催して、マススクリーニング事業が適正に行われているかを評価します。

② 中核医療機関、中核医師の指定

陽性者の確定診断、診断後の治療等について、必要に応じて窓口になる医療機関、医師を指定しておくことが望ましいと思われます。

対象疾患は稀少疾患で多岐にわたりますので、中核医師は、必ずしも対象疾患の専門家である必要はありませんが、定期的に研修会に参加したり、日本マススクリーニング学会、日本先天代謝異常学会、日本小児内分泌学会などに所属して新しい情報を得ている医師が望ましいと思われます。

③ 患者の長期追跡

行政施策の評価をするためにも、診療している医療機関、中核医師などを通じて発見された時だけでなく、長期にわたる患者追跡データを把握する必要があります。

④ 生涯教育と社会啓発

マススクリーニング関係者の研修、またマススクリーニング事業の意義について社会啓発をする必要があります。

⑤ 実施事業の評価

年間の検査数、偽陽性数、あるいは確定した患者数を把握します。そして厚労省などの調査に応じます。継続的に費用対効果を評価する必要があります。

 ① 検査施設の集約化 

少子化の進行とともに、検査施設あたりの検体数が減少し、1検体あたりのコストが高くなる傾向にあります。また精度管理の面からも好ましいことではありません。自治体の単位を超えた広域スクリーニング体制を考える必要があります。

 ② 診療支援体制 



タンデムマスで見つかる病気は稀少疾患です。日本全国どこでいつ発見されても、一定レベル以上の診療が受けられる体制が必要です。そのためには、診療支援ネットワークを作っておくことが望ましいと思われます。

 ③ 精度管理体制 

タンデムマス検査は、血液ろ紙の3mm大のパンチ一つで行う微量分析です。継続的に厳格な質的保証がされていないと、見落としが発生する危険があります。また検査精度のみならず、検体の採取、搬送、結果報告などを含めた精度管理体制が不可欠なのです。

 ④ 患者フォローアップ体制 

より効果的な治療法の開発、患者家族のQOL改善、および事業の評価を行うためには、マススクリーニングで見つかった小児のフォローアップの充実と、患者プライバシーに配慮した情報管理体制を確立する必要があります。

 ⑤ 新生児マススクリーニングに対する行政と社会の理解 

タンデムマス・スクリーニングの意義を、医療、行政関係者のみならず社会に対しても啓発し、地方自治体がタンデムマスを導入しやすい環境を整備する必要があります。



① 最近の年間出生数と自治体によるスクリーニング検体数のばらつき



新生児マススクリーニングの始まった頃に比べ、少子化が急速に進行し、年間出生数は176万（1977年当時）から107万（2010年）になりました。都道府県別の年間出生数も、約5千（鳥取県）から10万（東京都）まで大きなばらつきがあります。



② 検査施設の「集約化」による効率化



前に述べたように、1台の機器で多数の検体を検査する方が、コストは安くなり、精度管理でも有利になります。研究班では、1台の機器で年間3万検体以上を検査できるように検査施設を集約化する方が効率的であると提言しています。一方で検査機関と病院や行政等が密に連絡をとれる体制も維持する必要があります。



③ スケールメリットの必要性



検査コストを抑えるために、検査機関を集約化することが望ましいと思われます。少子化のため年間出生数の少ない自治体では、これまで通りに自治体単独で続けると費用対効果が悪くなる可能性があります。

4 タンデムマスの必要台数

必要なタンデムマス台数

1台のタンデムマスで最大5万検体分析できると仮定して、各地域の年間出生数から試算した必要台数を示しました。全国に必要なタンデムマスの台数は下表のように、単純計算すると**25台**と試算されますが、故障した時などのためにそれぞれバックアップ体制も考慮する必要があります。

各地域の出生数と必要と思われるタンデムマスの台数の試算

地域	出生数 (タンデムマス必要台数)
北海道	4.0万 (1台)
東北 (6県)	7.0万 (2台)
東京都	10.7万 (2台)
関東 (東京都を除く6県)	24.7万 (5台)
甲信越 (山梨、長野、新潟)	4.2万 (1台)
北陸 (3県)	2.5万 (1台)
東海 (4県)	13.5万 (3台)
近畿 (6府県)	17.6万 (4台)
中国 (5県)	6.4万 (2台)
四国 (4県)	3.1万 (1台)
九州・沖縄 (8県)	13.3万 (3台)
合計： 2010年の出生数	107万 (25台)

5

タンデムマスの検査費用・ランニングコストは？

① タンデムマス導入時の
スクリーニング検査のコスト計算

研究班でこれまでの6疾患スクリーニングにタンデムマス法を追加した場合のコストを最近の価格をもとに、タンデムマス法を同一施設で実施した場合と、タンデムマス検査だけ別の検査施設で実施した場合に分けて、年間検査数を1万、3万、5万検体で試算しました。

(単位：円)

年間検査数		1万検体	3万検体	5万検体
これまでのスクリーニング(6疾患)の試算		4,169	2,621	2,347
同一施設で実施	先天性甲状腺機能低下症 先天性副腎過形成症 ガラクトース血症	3,412	2,016	1,795
	タンデムマス検査費の加算分	1,656	788	768
	タンデムマスを加えた検査費用合計	5,068	2,804	2,563
	別の施設で実施	3,412	2,016	1,795
別の施設で実施	先天性甲状腺機能低下症 先天性副腎過形成症 ガラクトース血症	3,412	2,016	1,795
	タンデムマス検査費	2,490	1,350	1,284
	タンデムマスを加えた検査費用合計	5,902	3,366	3,079

(試算の条件は以下のとおり)

- ・タンデムマス導入費用：タンデムマスの減価償却費 500万円 / 年 (5年間)
(年間検査数 5万検体の施設ではタンデムマスは2台で試算)
- ・タンデムマスの保守管理費用：200万円 / 年
- ・非誘導体化法による検査試薬、検査器具：250円 / 1検体
- ・人件費は年間検査数 1万人から 5万人で 750万円から 1100万円 / 年間
- ・検査施設の維持管理費 (電気水道費用など) は 250万円 / 年間

② タンデムマス導入後の検査費用の増額分

これまでのスクリーニングでは、1検体あたり 2,220円 (厚生労働省の補助単価；平成12年) 程度の検査費用を負担している自治体が多いようです。タンデムマスを導入すると、現在行っているアミノ酸代謝異常症のフェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症の検査が不要になります。さらに、検査機関が集約化される (例えば年間3万検体以上) と検査コストの節減が可能になります。

タンデムマス導入に伴う増額分は発生しますが、タンデムマスでは一度に16疾患のスクリーニングができるので、一疾患あたりの検査コストは安くなります。

6 タンデムマスの費用対効果について

① 費用対効果分析の重要性

基本的に政策として行う事業では、かかった費用よりも効果の方が大きいことが求められます。新生児スクリーニングも例外ではなく、費用対効果分析を無視することはできません。

② 過去に行われた費用対効果分析の例 (フェニルケトン尿症、久繁ら、1991)

費用	スクリーニング検査費用 (80,500人) 食事療法費用 (15歳まで継続した場合) 検査・入院・管理費用 (1人)	1395万円 705万円 135万円	2235万円
便益	直接便益： (回避された施設入所・教育費等) 間接便益： (回避された患儿、母親の生産損失)	2705万円 2918万円	5623万円
便益費用比 = 5623万 / 2235万 = 2.52			純便益 5.1億円

※出生数120万人、フェニルケトン尿症の発生頻度1:80,500と仮定して計算されました。

③ わが国でのタンデムマス検査の費用対効果分析

年間120万出生で19疾患をスクリーニングすると仮定し、全体の発見頻度1:8,000、予想患者数150人と仮定し、検査費用等の経費を最大限8,000円として計算した場合でも、増分費用便益比は、少なく見積もっても**1.91倍の効果**が得られると計算されています(2007年、大日ら)。タンデムマス検査諸費用がもっと安くてすめば、さらに良くなります。

採血・検査諸費用(仮定)	増分便益比	増分純便益
8,000円	1.91	89億円

④ タンデムマスの費用対効果分析の検討課題

タンデムマス導入の費用対効果が優れていることは、諸外国でも認められています。しかし、その国・地域によって**病気の頻度、医療水準、医療費、検査費用**などは異なります。また病気の種類が多く、病気ごとに症状も違い、さらに同じ病気でも重症度が違うため、治療費用も、障害発生の予防効果も異なりますので、費用対効果の計算値は国・地域によって差があります。さらに障害発生予防効果の不確実な病気を対象疾患にするかどうかという倫理的な問題も検討課題として残っています。

7 タンデムマス法の長所と短所

特徴 ・ 長所	<ul style="list-style-type: none">① 現行スクリーニングのろ紙血を利用できます② 分析は血液ろ紙の直径 3mm のパンチ 1 個ですみます③ 一回の分析（2 分間）でたくさんの病気を検査できます④ 一台の機器で年間 5 万検体以上の検査が可能です⑤ 比較的安価に多種類の病気を、迅速に検査できます⑥ 乳幼児突然死の原因となるような病気を発見し防ぎます⑦ 偽陽性例、偽陰性例を、これまでよりも少なくすることができます
問題点 ・ 課題	<ul style="list-style-type: none">① タンデムマス機器を新たに購入すると、一般的に約 3,000 万円かかります② 機器の保守管理経費が年間約 100 ~ 200 万円かかります③ マススクリーニングの検査費用が現在よりも少し高くなります④ 検査データの解釈に、熟練を要することがあります⑤ 病気が珍しいため、遭遇したとき小児科の先生でも戸惑うこともあります⑥ 確定診断のために必要な特殊な検査や治療薬が保険で認められないものがあります⑦ 治療の必要がないような軽症の病気も見つかる可能性があります⑧ 新生児期に発症するような場合、検査結果が間に合わないこともあります⑨ 新生児の血液では病気を稀に見逃すことがあります（特に軽症の場合）⑩ 病気によっては、障害の程度を軽減するものの、治療効果が完全でない場合もあります

1

いくつかの専門用語の解説

酵素

身体の中で、栄養素が代謝される手助けをするものです。先天代謝異常症の多くは酵素の働きが生まれつき低下しているため、代謝の流れが乱れます。

アシドーシス

身体は常に中性付近になるように調節されています。しかし、有機酸代謝異常症では血液が酸性に傾きやすいのです。この状態をアシドーシス（酸血症）といいます。

アンモニア

アミノ酸は代謝され最終的にアンモニアになって体外に排出されます。先天代謝異常で状態の悪いとき、しばしばアンモニアがうまく処理されなくなります。アンモニアは脳に障害を引き起こすので、急いで下げる必要があります。

ケトン体

絶食が長く続いてエネルギー補給が不足した時、体内の脂肪からケトン体を作ってエネルギー源として利用します。有機酸代謝異常症などで状態が悪くなった時には、ケトン体がうまく使われず尿中に大量に排泄されます。尿ケトン体検査で簡単に調べることができます。

必須アミノ酸

食事から摂取しなくてはならないアミノ酸のことです。9種類が知られています。先天代謝異常の治療用特殊ミルクには特定の必須アミノ酸が含まれていないので、必ず母乳や一般調整粉乳などで補う必要があります。

血糖

血液のブドウ糖濃度のことです。代謝異常で調子が悪くなったとき低血糖になることがあります。低血糖症状は、空腹感、冷や汗、顔面蒼白、ふるえ、動悸、頭痛、進行すると意識障害、けいれん、昏睡などです。

クレアチンキナーゼ（CK）

筋肉に存在する酵素でCKと略されます。筋肉が障害を受けた時に血液中出现し、血液中の濃度が上昇します。脂肪酸代謝異常症では食事が摂れない時や運動時にしばしば筋痛が生じ、筋肉が壊れます（横紋筋融解）。血中CKを測定することでその程度を把握することができます。

血液ガス

血液のpH、あるいは血液中の酸素や二酸化炭素の濃度などを調べる検査項目です。血液が酸性またはアルカリ性に傾いていないか、酸素不足になっていないか、あるいは呼吸不全のために二酸化炭素が貯まっていないかなどを見ることができます。

カルニチン

脂肪酸や有機酸を運ぶ働きをします。カルニチンが脂肪酸を細胞の中に運び、脂肪酸が燃やされてエネルギーが作られます。一方、有機酸代謝異常症では、細胞の中にたまった有害な有機酸をカルニチンが体の外に運び出す働きもします。従って、カルニチンを投与すると、脂肪酸の代謝を助け、一方で有機酸代謝異常では有毒な有機酸を解毒する作用があります。

有機酸・脂肪酸代謝異常は頻度の少ない稀少疾患であるため、専門にしている医師でも診たことの無い病気がたくさんあります。専門病院でさえも実際に診る患者数は数人ですので、ネットワークを作って情報交換し、全国どこで患児が生まれてもコンサルト出来る体制が望まれます。以下にタンデムマス法によるマススクリーニング対象疾患に関係の深い患者会を紹介します。

ひだまりたんぼ（有機酸・脂肪酸代謝異常症親の会のウェブサイト）

<http://pa-mma.web5.jp/>

PKU ネット（フェニルケトン尿症親の会連絡協議会）

<http://www.japan-pku.net/>

難病のこども支援全国ネットワーク（全国の各種患者団体へのリンクあり）

<http://www.nanbyonet.or.jp/>

特殊ミルク事務局

有機酸・脂肪酸代謝異常症の治療指針や食事療法についての情報が得られます（医家向け）。

<http://www.boshiaiikukai.jp/milk.html>

こども健康倶楽部

国立成育医療研究センター研究所 原田正平先生が解説しているホームページ。フェニルケトン尿症をはじめ今後有機酸代謝異常症についても掲載する予定。

<http://kodomo-kenkou.com/>

3

新生児マススクリーニングのいくつかの課題

「拡大スクリーニング」に関連した解決すべきいくつかの問題をあげます。

① 検査施設の集約化

一つの検査機器でできるだけ多くの検体を分析すると、コストが安くなり効率的になり、予算面でも有利です。例えばタンデムマス1台で年間5～6万検体の処理が可能です。研究班では、一検査施設当たり年間3万検体以上を分析するよう、隣県と調整することを勧めています。

② 自治体の関与

マススクリーニングは自治体事業となっています。しかしその事業が効果をあげているか、不備はないかを定期的にチェックする「マススクリーニング連絡協議会」が設置されているのは約50%にすぎません。タンデムマス導入を機に改善すべきです。

③ マススクリーニングの社会啓発

新生児マススクリーニングは患者数が少ないため、その重要性が忘れられがちです。医療機関、行政、一般社会に向けて定期的に啓発、あるいは関係者の研修などを行うことが望ましいと思われます。

マススクリーニングで発見された小児が、適切な診療をうけて正常に成長発達しているか、日常生活に問題を抱えていないかなどを把握するため、個人情報に配慮しながらフォローアップすることは不可欠です。

④ 全国ネットワークとの連携

マススクリーニングの対象疾患は稀少疾患ばかりで、各自治体ですべての疾患に専門家を置くことは不可能です。各自治体で**中核医師**、**中核医療機関**を設定して、そこを窓口にして全国ネットワークと連携する体制をとる必要があります。

⑤ 治療用特殊ミルクの安定供給

治療用特殊ミルクは、医薬品は医療保険、それ以外は母子愛育会特殊ミルク事務局より無料提供されます。**登録ミルク**は国とメーカーが折半で費用を負担し、**登録外ミルク**はメーカーが負担しています。特殊ミルクの需要が増えているのと、拡大スクリーニングによってさらに増えることが予想され、メーカーの好意に頼った体制のままでは、その財源がもたなくなります。早急に検討する必要があります。

⑥ 成人後の治療用特殊ミルクの供給

マススクリーニングで発見された小児の医療費は、20歳になるまで「**小児慢性特定疾患事業**」によって無料です。しかし現在の制度では20歳を過ぎると保険診療になり患者の自己負担が発生します。特殊ミルクの費用は高く、通院も食事療法もやめる人もあります。そして成人後になって神経症状が出た人もあります。マススクリーニングでせっかく救われても、これでは不完全なシステムです。

⑦ 障害なく成人した後の倫理的課題

マススクリーニングで見つかり、健康な生活をしているのに、病名がついたために、生命保険加入を断われたり、いじめにあったり、不当な差別を受けることもあります。科学的根拠に基づいて、このようなことを防ぐ必要があります。

⑧ スクリーニングシステムの精度管理

測定値の精度管理のみならず、**システムの精度管理**も重要な事項です。たとえば以下のような事柄です。これらは自治体が責任を持ってマススクリーニング連絡協議会を定期的で開催してチェックする必要があります。

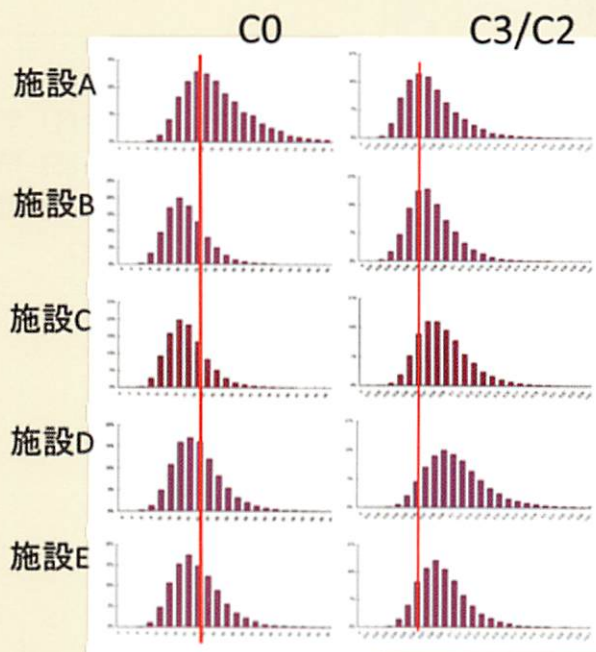
- (1) 採血されていない赤ちゃんはいないか
- (2) サンプルは適正に採血されているか
- (3) サンプルは確実に検査施設に送られているか
- (4) 検査センターでは一定時間内に検査しているか
- (5) 結果は一定時間内に報告されているか
- (6) 検査結果が家族に確実に伝えられているか
- (7) 陽性者が、確実に精査機関に受診したか
- (8) 患者が受けている治療は適切か

⑨ 確定診断のための検査、診療に関するコンサルタント費用

マススクリーニングの後、尿中有機酸分析、カルニチン分析、酵素遺伝子診断などは保険診療になっていません。研究施設のボランティアに頼っているのが現状です。安定的にこれらのサービスを続けるためには、自治体と専門医療機関が契約を結ぶなど**公的枠組み**が必要になります。

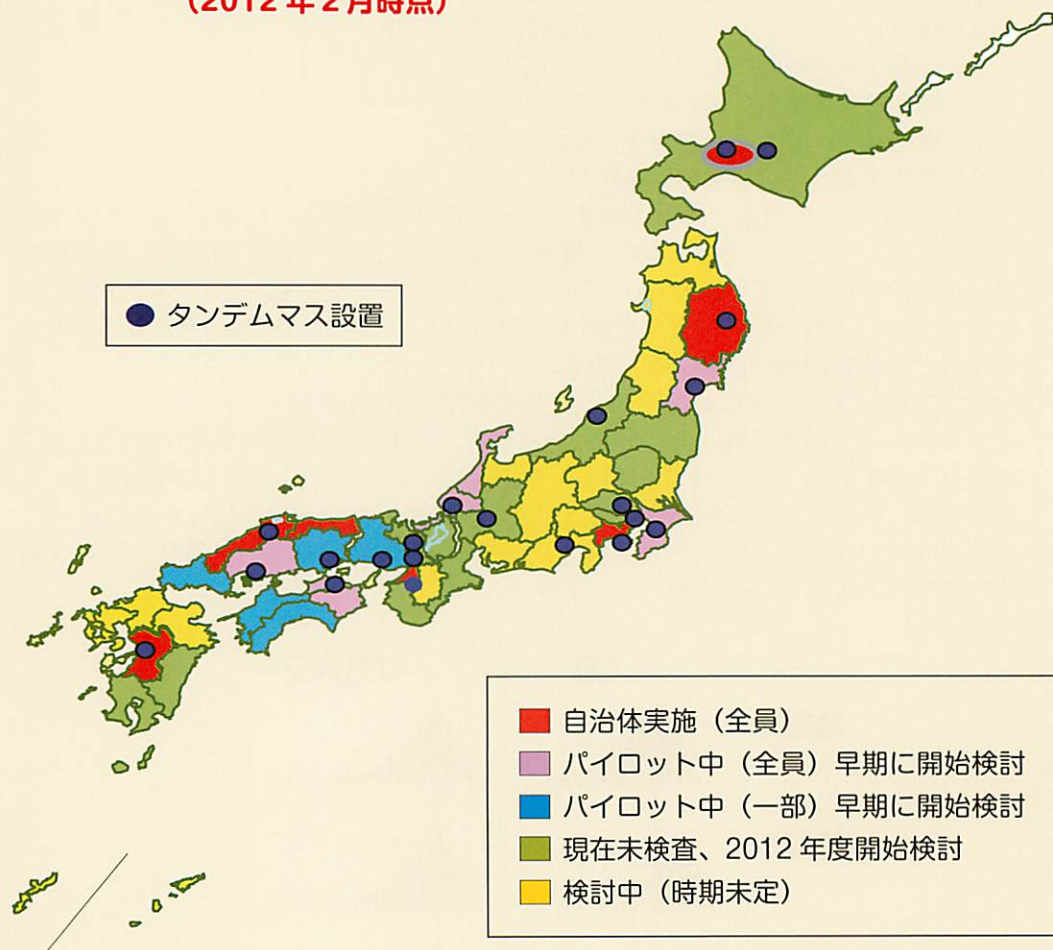
⑩ 検査施設ごとの測定値の誤差 ----- 中央の精度管理の重要性

タンデムマス検査では、同じ分析方法であっても施設間で分析結果にずれが生じます（下図参照）。施設ごとの分析データの偏りによって、カットオフ値が変動し、偽陽性率、偽陰性率が大きく異なることがあります。カットオフ値は全国で統一したものではありません。カットオフ値が妥当であるかの評価を含めた精度管理を継続的に認証するシステムも必要となります。



タンデムマス法の導入状況

(2012年2月時点)



**新しい新生児マススクリーニング
タンデムマスQ&A 2012**

発 行：平成24年3月
発 行 所：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)
編 集 責 任 者：島根大学医学部小児科 山口 清次
印 刷 所：有限会社 ナガサコ印刷
出雲市下横町350 TEL(0853)28-2408