

タンデムマス 通信

Vol. 3
2015.10



NPO法人タンデムマス・スクリーニング普及協会
<http://tandem-ms.or.jp/>



TMSコンサルテーションセンター

03-3376-2550

受付時間 9:00am~6:00pm

巻頭言

新生児マススクリーニングは生涯にわたる障害発生予防支援事業

島根大学医学部小児科教授

日本マススクリーニング学会会長

NPO 法人タンデムマス・スクリーニング普及協会理事長

山口 清 次



2014年度から、わが国の新生児マススクリーニング（NBS）にタンデムマス法が全国に導入されました。1977年度にNBS事業が開始され、1979年の先天性甲状腺機能低下症スクリーニングの追加以来の大きな変更といってよいでしょう。しかしタンデムマス法導入を機に、当初予想していなかったNBSの問題が顕在化しつつあります。①患者追跡体制の問題、②治療用特殊ミルクの安定供給の問題、③NBS事業がマンネリ化などです。

これまでNBSで発見された患者追跡体制がありませんでした。患者追跡データは、NBSの公衆衛生学的な意義を社会に向けて発信するためのエビデンスです。さらに希少疾患であるNBS対象疾患の治療技術の向上に役立ち、地域格差をなくすことにも貢献します。現在、厚労省科学研究および公衆衛生協会の事業としてこの研究を進めています。関係の自治体部署、検査機関および医療機関の皆様にご協力をお願いします。

第2の問題として、NBSで発見された患者の治療用特殊ミルクの安定供給の問題がクローズアップされてきました。これまで特殊ミルクは多くの部分を乳業メーカーのボランティアに頼ってきました。患者数は

年々蓄積し、またタンデムマス法が導入されて患者数はさらに増加します。NBS開始当初は小児期だけ治療すればよいと考えられていましたが、疾患によっては食事療法を生涯にわたって継続しなければならないことがわかりました。成人後にも特殊ミルクを提供し続けることは乳業メーカーの負担がさらに増大し、従来の仕組みでは持ちきれなくなっています。

第3の問題はNBS事業のマンネリ化の問題です。NBS開始38年が経過した今では、NBS関連部署のスタッフでさえ「新生児マススクリーニングは何のためにやっているんだっけ？」とか、「新生児マススクリーニングは38年も続いているので順調にしている」というような誤解もあるようです。

私は最近、多くの人が「新生児マススクリーニングは、新生児健診の一つだ」と誤解しているということに気づきました。新生児マススクリーニングは「新生児期の発症していない時期に治療可能な隠れた病気を見つけて、生涯にわたって発症しないよう支援する事業」です。特殊ミルクの問題もこの視点から改善してゆく必要があると思われます。



1. 巻頭言 -----	1
山口 清次／島根大学医学部小児科教授 日本マスキリーニング学会会長 NPO 法人タンデムマス・スクリーニング普及協会理事長	
2. 特別寄稿	
マス・スクリーニングへの期待と課題-----	4
北川 定謙／一般財団法人日本公衆衛生協会名誉会長	
3. 外部精度管理の状況（平成 27 年度上半期）-----	5
原田 正平／国立研究開発法人国立成育医療研究センター マスキリーニング研究室室長	
4. TMS コンサルテーションセンターからの報告-----	7
小林 弘典／島根大学医学部小児科助教	
5. マスキリーニング最近の話題	
◇ 高フェニルアラニン血症の話題-----	8
新宅 治夫／大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学分野教授	
◇ 脂肪酸代謝異常症の新しい治療薬ベザフィブラート-----	9
山田 健治／島根大学医学部小児科	
◇ マスキリーニング検査の実際-----	10
石毛 信之／公益財団法人東京都予防医学協会 小児スクリーニング科 日本マスキリーニング学会技術部会理事	
◇ 治療用特殊ミルクの最近の話題-----	12
金子 哲夫／株式会社明治 研究本部 食機能科学研究所参与	

6. 各地区の新生児マススクリーニングの状況
- ◇ 愛知県の新生児マススクリーニングネットワーク-----13
伊藤 哲哉／藤田保健衛生大学医学部小児科教授
 - ◇ 新生児マススクリーニング：広島での取り組み-----14
但馬 剛／広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学講師
7. 寄稿：患者家族から～
- ◇ 私たちを守ってくれている特殊ミルク製造の現場へ-----15
柏木 明子／PA-MMA の会 ひだまりたんぽぽ
先天性代謝異常症のこどもを守る会代表
 - ◇ 息子の誕生とタンデムマススクリーニング-----16
藤家 洋子／先天性代謝異常症 愛媛交流会幹事
 - ◇ ある“ほろ苦い経験”～新生児マススクリーニングに寄せて-----18
塚田 功／PKU 親の会連絡協議会代表幹事



特別寄稿

マス・スクリーニングへの期待と課題

一般財団法人日本公衆衛生協会
名誉会長 北川 定謙



最近、新しい新生児マス・スクリーニングに関する研究が大きな発展を見せている中で、私が昭和52年度からスタートした厚生省の助成による「先天性代謝異常等の早期発見の事業」に直接かかわったことから、当時の事業の進め方などについて説明を求められる機会が多くなりました。

それにつけても、この事業が今日さらに、大きな発展をみせていることに、強い関心を持つようになりました。経過を簡単に整理してみましょう。

母子保健の課題は、乳児死亡率の改善が最大のテーマであった時代から、健全育成、心身障害の発生防止に至るまで、多面的な事業の展開が求められるようになってきております。

先天代謝異常の早期発見の事業は、医学研究の積み重ねの上に大きく発展をしてきております。しかし、一方で様々な問題を抱えていることも事実です。

昭和52年当時は、いわゆるガスリー氏法が確立し、日本でも先進的な研究の積み重ねで、全国ベースでの実用化が具体的に求められるレベルにまで達しておりました。その条件としては、検査方法が比較的簡単（新生児の臍(足の裏)から、汚紙に一滴の血液を採取し、これを検査機関に送ること）であること。しかし、検査の手順には極めて慎重な扱いが必要であり、そのための精度管理（これは一般に軽視されがちです）が極めて重要な意味をもつことで、当初も関係者の先生方も大きな注意が必要であることを強調され、行政もこれに応えました。何しろ、何万人に一人というような頻度の発現率ですから。

もう一つの問題点は、極めて多くのセクションの専門家の連携が必要であるということです。具体的に言いますと、①出産を扱う産科の医師等⇒②検査機関へ検体を郵送する⇒検査機関での検査⇒③結果を主治医である産科医に返す⇒④産科医から専門の小児科医につなぐ⇒ポジティブなケースでは新生児期から成長の長期にわたっての治療あるいはフォローアップ（場合によっては、学齢期からさらには成人期にまで及ぶ）が必要になること

です。また、児の成長・発達にかかわることですので、家族や当事者にとってはかなり深刻で負担が大きいことが想定され、プライバシーの保護も大きなテーマです。

このようなことから、家族会の活動なども重要な役割があり「日本マススクリーニング学会」でも家族会の方々と情報交換にも力を入れておられます。最近タンデムマス・スクリーニングの技術開発が進み、従来、ガスリー氏法で対象としていた6種の疾患から16疾患を検出できるところまで発展しているようです。

次なる問題は、これらの発見された疾患と対処する専門性の発達の問題があります。全国の小児科医の間での医療水準の向上と普及が極めて重要な意味をもつこととなります。

さらに、これらの疾患の発現抑制と治療のための薬剤の発達、対応すべきミルクの開発（特殊ミルクといわれています）と供給の問題があります。特殊ミルクの供給については乳業メーカーの協力の上に、日本母子愛育会が、困難な仕事を担当しておられますが、そのコスト負担の問題など困難性が顕在化しているようです。

また、1人の検査費用が仮に3,000円とみて、1万人に1人の患児発見として、仮に計算すると1人の患児発見のために3,000万円を要するという計算になります。これらの費用を無駄にしないためにも、発見されたケースの長期フォローの結果が社会的に評価される必要があります。

今後は全国ベースで、あるいは各都道府県ベースで、これらの該当患児のプライバシーを守りながら、適切にフォローするという重要な機能のレベルアップが重要なテーマになると思います。

そして、これらの事業が心身障害の発生予防に役立っている姿を分析して、社会にアピールして理解を深めることが重要であると思います。ちなみに、2015年3月24日の朝日新聞に山口清次教授による「新生児 発症前治療の前進」という記事が載っておりました。

外部精度管理の状況（平成 27 年度上半期）

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター
マスキリーニング研究室
室長 原 田 正 平



1. 平成 26 年度の総括

新しい外部精度管理が平成 26 年度から始まり、1 年が経過しました。精度管理をする側も、受ける側も慣れない面があり、平成 25 年度までの旧来の 6 疾患を対象とした外部精度管理と比較して、事務的な誤りによる見逃しや記入の誤りが増加する結果となりました。

また初めて行った精度試験用検体（QC 検体）によるタンデムマス質量分析計の精度評価は、1 指定検査機関を除き、適切なものでした。精度が不良だった機関では、機器の保守点検が不十分だったことが原因と考えられ、機器メーカーとの連携により改善したことが報告されています。

2. 平成 27 年度上半期の結果

5 月と 7 月に技能試験用検体（PT 検体）を各機関に 10 検体ずつ送付し、測定結果を報告して頂きました。

PT 検体には、スクリーニング対象疾患で増加する物質を添加して、その物質濃度が各機関での判定値（カットオフ値）以上なら「異常」、下回るなら「正常」と判定して頂きます。

また平成 26 年度は各機関が PT 検体を受け取ってから判定結果を報告するまで、7 日以内ということも評価項目としましたが、機関内での事務処理に時間がかかる場合もあり、評価に馴染まないことから、参考項目とすることにしました。

（1）測定結果

5 月の PT 検体の判定にあたり、1 機関で結果報告シートへの記入の誤り（正確には電子フ

ァイルへの入力漏れ）がありました。入力者のミスに加え、入力を確認する係が報告せず、最終確認者も見逃すというミスの重なりによるものでした。作業手順の見直しを依頼し、結果報告シートに最終確認者名の記入欄をつくって、責任の所在を明らかにすることにしました。

7 月の PT 検体では、1 機関で事務的なミスによる見逃しがありました。当該機関では、外部精度管理検体の判定を、特殊なスプレッドシート（表計算ソフト）上で行うことにしていたため、異常高値を示した検体以外のマスも「異常」判定の色に反転し、その結果、異常高値を見逃して、全て「正常」と判定したためでした。

PT 検体の測定・判定は、一般新生児検体の測定・判定と同様の手順で行うのが外部精度管理の原則であることから、当該機関でもその原則に従うよう依頼しました。

（2）結果返送日数

平成 26 年度下半期には、PT 検体受領からの返送日数が 7 日以内の機関の割合が、上半期に比べ 89.5%から 84.2%と減っていました。

その原因の一つが、受領から検査までの各機関内での事務処理の遅れと考えられたことから、各機関で独自に作成している、産科医療施設から一般新生児検体を送付する専用封筒を、PT 検体送付用に使わせて頂く事にしました。

そのためもあってか、平成 27 年度上半期には図に示すように、返送日数が短縮しました。具体的には、7 日以内に報告した機関の割合は、5 月、7 月ともに 97.4%であり、のこり 1 機関も 8 日で報告していました。

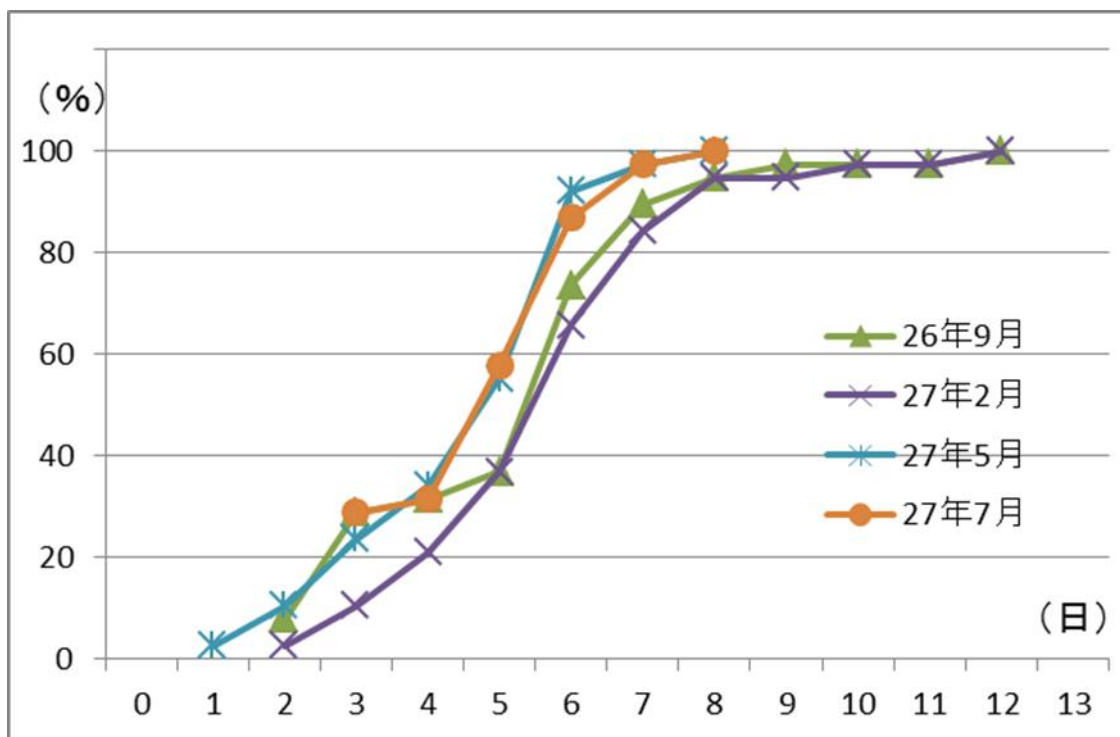


図 検体受領日から結果報告日までの日数の累積度数

3. 今後の予定

精度試験用検体 (QC 検体) によるタンデムマス質量分析計の精度評価を 11 月に実施する予定で準備を進めています。

QC 検体の測定結果は 2,000 項目以上になり、その報告・分析に ICT (Information and Communication Technology) の活用が最も必要とされる場面であることから、平成 26 年度は電子媒体による報告と解析プログラムの開発を行いました。

平成 27 年度は ICT 活用を一步進め、インターネット上でのウェブ報告システムの開発を行っています。

具体的には、マスキリーニング研究室で準備中のウェブサイト、各機関でアクセスしていただき、電子媒体の報告と解析結果の閲覧を

サイト上で行って頂くものです。

9 月からウェブ報告システムの試用を開始しており、11 月中頃には本格運用を予定しています。

また平成 27 年度第 3 回の PT 検体送付は、28 年 1 月を予定しています。QC 検体のウェブ報告システムが順調に稼働した場合、PT 検体の結果報告についても、ウェブ報告システムで行っていただく事を検討中で、その準備も進めています。

順調にプログラム開発が進めば、第 3 回 PT 検体の結果報告について、正式には従来通り紙媒体かメール添付による結果報告シートの提出をお願いしますが、同時にウェブ上での報告の実証実験も予定しています。



TMS コンサルテーションセンターからの報告

島根大学医学部小児科

助教 小林 弘 典



コンサルテーションセンター（以下、コンサルセンター）も開設から1年半が経過しようとしています。本稿では、平成27年度の現時点でのお問い合わせ内容を比較しながらタンデムマス・スクリーニングが導入されてから現在までの変化を振り返りたいと思います。

○ 平成27年度の半期の活動報告

今年度の問い合わせ内容を昨年のもものと比較すると、その内訳も変化してきている事が明らかになります。

昨年度は1年で合計106件の問い合わせが

【表1】 (平成27年4～9月期)

ジャンル	件数
数値データについて	1
検査・検査基準について	2
分析依頼	17
診断・治療方針	9
検体採取	1
再採血・再検査	1
検体輸送	0
検査費用	4
検体保存	1
その他	4
計	40

あり、そのうち検査データや検査法・検査基準についてなどの主に検査施設で問題となるジャンルについての問合せが合計33件(31%)であったのに対し、【表1】の通り今年度は40件の問い合わせの中で3件(7.5%)にとどまっています。【表2】でも、それを裏付けるようにして検査機関からの問い合わせ件数も減少傾向であり、昨年の20件(18.9%)から今年度は3件(7.5%)となっています。

この理由は色々考えられますが、その一つにはタンデムマス・スクリーニング導入時の技術的あるいは運用面でのマイナートラブルが各施設でひとつとおり整理が出来つつある事を示しているのではないかと考えています。

一方、精密検査における検査法や診断・治療の方針に関するご質問は相変わらず多くの質問

【表2】 (平成27年4～9月期)

カテゴリー	件数
小児科医師等	24
検査機関	3
産婦人科医師等	1
助産師	0
自治体	3
医療機関事務局等	8
法医学医師等	1
計	40

をいただいています。タンデムマス・スクリーニングの対象疾患は超希少疾患といえるものばかりですので、導入後一定の時間が経っても、各小児科医レベ

ルでの経験値の蓄積は難しいことを示唆しています。といってもまだ開始後1年半ですので、今後もコンサルセンターに寄せられた質問を整理しながら、ホームページ上などに還元していく取り組みを続ける中でも情報提供を続けていく予定です。

○ 良質な情報とサービスの提供を目指して

大変嬉しいことに、コンサルセンターをご利用いただいた方から、その後の結果をご報告いただいたり、お礼のメールをいただくことがあります。これまでに24件のメールをいただきました。それらの内容について詳細を記すことは出来ませんが、そのほとんどがコンサルセンターの迅速な回答やコンサル医師・技師団による深いディスカッションに対するお褒めの言葉で、大きな励みになっています。今後もさらに良質なサービス提供を目指していききたいと思います。

私自身も精密医療検査機関の一主治医としてマススクリーニングの精密検査を行う立場でもあります。現場の肌感覚として、精密検査のために病院を訪れるご家族の不安は相当なものであると感じています。その原因の一つとして、やはり情報量の不足があるように感じます。ご家族が過度の心配をしなくても済むような、整理された情報を提供するニーズが増えています。コンサルセンターの中でもどの様な事が出来るかを考えていきたいと思います。

マススクリーニング最近の話題

高フェニルアラニン血症の話題

大阪市立大学大学院医学研究科
発達小児医学分野 教授 新宅 治 夫



高フェニルアラニン血症 (HPA) には、普通に食事をすると血中フェニルアラニン値 (血中 Phe 値) が 20mg/dL を越える重症型の古典的フェニルケトン尿症と、20mg/dL を越えない軽症 PKU、さらに 10mg/dL を越えない軽症 HPA がありますが、いずれも治療は低蛋白食による食事治療だけでした。今世紀に入り薬物治療の研究が進み、2008 年からはビオプテン® (テトラヒドロビオプテリン: BH4) という内服薬が選べるようになりました。この薬はフェニルアラニン水酸化酵素 (PAH) の補酵素で、酵素活性が残っている軽症 PKU や軽症 HPA ではこの補酵素を大量に投与することにより、酵素活性が改善すると考えられています。実際に軽症 PKU や軽症 HPA の患者ではビオプテン®の内服で厳しい食事制限が緩和され、さらに普通食でも血中 Phe 値がコントロールできるようになることが報告されています。これまで 4 歳以上での治療が望ましいとされてきましたが、最近その安全性が確認され、新生児期からすべての年齢でこの薬物治療が推奨されるようになりました。このビオプテン®の内服治療は保険収載されており、また PKU が平成 27 年 7 月 1 日より指定難病に認定されましたので、成人期以後もより薬物治療が受けやすくなりました。

しかし、酵素そのものが欠損している古典的 PKU ではこの薬物治療の効果がほとんど期待できず、実際にビオプテン®を 1 週間投与 (BH4・1 週間投与試験) しても、大部分の古典的 PKU 患者には効果が無いため、さらに新しい治療法の開発が望まれていました。最近 BioMarin 社がこの新しい治療薬の開発に取り組み、古典的 PKU 患者にも有効な新薬の開発に成功しました。この治療薬は、フェニルアラニンを分解する働きのある酵素をポリエチレングリコールで処理した注射薬 (PEG-PAL: PEGylated recombinant Phenylalanine Ammonia Lyase) で、まだ臨床試験の段階ですが一定の効果が認められることが明らかになりました。この治療法は PEG-PAL を毎日 1 回皮下に注射して血中フェニルアラニン値を下げるというもので、最初少量からはじめ毎週少しずつ増量し数週間で十分な量に達した後、その投与量で治療を継続すると普通の食事をしていても血中 Phe 値が一定の範囲内にコントロールできることが報告されています。

新生児マススクリーニングで発見される PKU 患者は生涯にわたって治療が必要ですので、今後さらなる治療法の開発が期待されます。

【高フェニルアラニン血症の治療法】

年代	治療法	軽症HPA	軽症PKU	古典的PKU
1952年～	食事治療	←	→	→
2008年～	内服薬 (ビオプテン®)	←	→	
	注射薬 (PEG-PAL)			←

マスキング最近の話題

脂肪酸代謝異常症の新しい治療薬ベザフィブラート

島根大学医学部小児科

山田 健治



脂肪酸を燃焼してエネルギーへと変わる過程には複数の代謝が関わっています。そのどれか一つでも障害されると、エネルギー不足に陥りやすくなります。エネルギー不足の症状としては、障害される酵素や発症年齢などで多少異なりますが、低血糖や筋肉痛、筋力低下などが見られます。ひどい時には突然死に至ることもあります。

その治療は専ら長時間の空腹を避ける、発熱や下痢・嘔吐などの際にはブドウ糖の点滴をする、といった生活指導が中心でした。

しかし、最近「ベザフィブラート」という飲み薬が脂肪酸代謝異常症に効果があるのでは？と注目されています。ベザフィブラート自体は以前から高脂血症の治療薬として使われていたもので、新薬ではありません。

数年前に、CPT-2欠損症という脂肪酸代謝異常症の患者さんにベザフィブラートを投与すると筋肉痛の発作回数が減った、筋力低下が改善した、という報告が出ました¹⁾。その詳細なメカニズムはまだ明らかになっていませんが、ベザフィブラートには脂肪酸代謝に関わる様々な

酵素の働きを増やす作用があると考えられています。

CPT-2欠損症だけでなく、他の脂肪酸代謝異常症に対する有効性も報告されています。実際に、我々もグルタル酸血症2型の患者さんへの有効性や²⁾、試験管レベルですが種々の脂肪酸代謝異常症への有効性を報告しました(図)。ただし、明らかな効果がみられない患者さんもおられます。

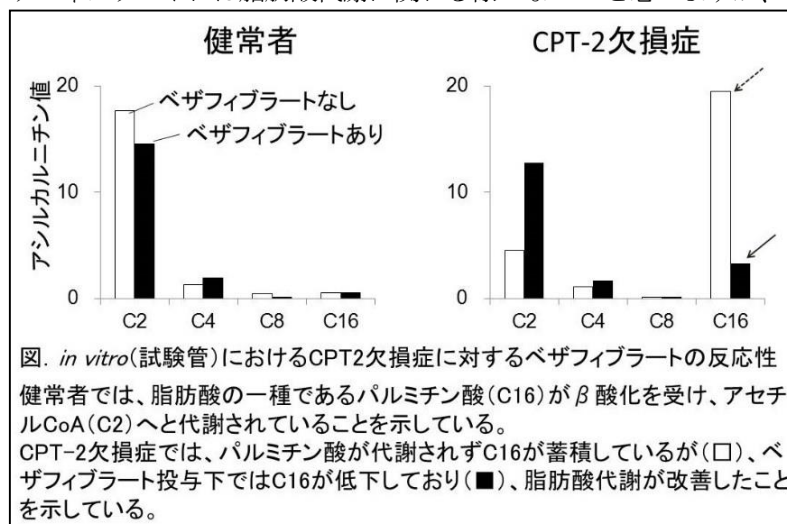
現在、日本でもベザフィブラートの試験研究が行われており、脂肪酸代謝異常症の患者さん達に対しベザフィブラートの投与前後で病状がどのように変化しているのか調べているところです。

今後ベザフィブラートの有効性がはっきりすれば、筋肉痛で動けなかった子が運動できるようになるかもしれません。熱が出る度に病院に行かなくても良いかもしれません。現在、多くの脂肪酸代謝異常症の患者さんたちは、筋痛発作や低血糖発作を心配しながら生活しているかと思いますが、ベザフィブラートはその苦しみを

軽減する薬剤として期待されています。

(参考文献)

1. Bonnefont JP et al, *N Engl J Med*, 2009
2. Yamaguchi S et al, *Mol genet Metab*, 2012



マススクリーニング最近の話題

マススクリーニング検査の実際

公益財団法人東京都予防医学協会 小児スクリーニング科

日本マススクリーニング学会技術部会理事

石毛 信之



1977年7月、各都道府県知事・各指定都市市長あて厚生省児童家庭局長通知によって、わが国の新生児マススクリーニングが母子保健事業として開始されて40年になろうとしています。2011年3月には厚労省母子保健課長通知により、タンデムマス・スクリーニング(TMS)が導入され、2014年10月には全国67都道府県・政令指定都市でTMSが実施されるようになりました。

わが国の新生児マススクリーニングは、年間約110万人生まれる新生児が検査を受けています。出産時には産科医療機関による検査の説明があり、母子健康手帳等にも記載されています。しかしながら新生児マススクリーニングは社会的にはあまり知られていないのが現状です。ここでは、マススクリーニング検査がどのように行われているか、赤ちゃんの血液が検査室に届いて検査結果が出るまでの検査の流れと検査が陽性判定となった場合の医療機関への対応などについて述べたいと思います。

○新生児の血液ろ紙検体が検査室に届いて検査結果が出るまで

産科医療機関では、赤ちゃんが生まれて4~6日目に採血した血液を、専用のろ紙に染みこませて完全に乾燥させてから新生児マススクリーニング検査を行っている検査センターに郵送します。この血液が含まれたろ紙のことを乾燥ろ紙血またはろ紙血と呼びます(図1)。

検査センターでは、通常、採血日の1~2日後にろ紙血を受け取り、封筒を地区別・病院別に仕分けした後に開封します。次に、ろ紙血の一

部を直径1/8インチ(約3.2mm)の円盤状(ディスクと称します)に切り抜きます(図2)。検査方法別にろ紙血一枚につき4~5ディスク切り抜きます。各ディスクを、検査用の容器(96穴マイクロプレート)に入れて試薬を加え、血液中に存在するわずかな量のアミノ酸やホルモンなどを溶かし出します。そしてマイクロプレートを検査機器にセットして目的物質の濃度を測定します。タンデムマス(図3)は私達が使っている検査機器の一つです。タンデムマスではアミノ酸、アシルカルニチンと呼ばれる物質の濃度を測っています。1枚の血液ディスクを使用して2分間でアミノ酸、アシルカルニチンあわせて30種類以上の濃度を測ることが出来ます。

検査機器からは検査データ(数値)は出てきますが、疑われる病気の名前やその病気の重さなどは出てきません。私達検査の担当者は、検査で出てきた結果からこれらを判定しています。そのため、学会や研修会に参加して常に病気や検査の方法について最新の情報を吸収する必要があります。検査結果の判定が難しい場合には、専門の医師の助言を仰ぐこともあります。全ての検査を終え、検査結果を産科医療機関に報告するまでには採血した日から1週間程度の日数がかかります。

○検査が陽性判定となった場合の医療機関への対応

検査で精密検査が必要と判定された場合(陽性判定)には、もう一度同じ検査を繰り返すか、別の方法で検査して結果を確認し、赤ちゃんが

生まれた産科医療機関に直ちに連絡します。精密検査になった赤ちゃんすべてが病気というわけではありませんが、必ず専門医療機関による検査を受けていただく必要があります。産科医療機関には、疑われる疾患名と検査データ、そして病気の可能性の程度、精密検査時に必要な検査内容を告げ、その疾患の精密検査を実施可能な医療機関に紹介します。多くの産科医療機関には代謝異常症等のスクリーニング対象疾患の専門家がいるわけではありません。そのため、私達は病気の名前だけではなく、疾患の成り立ちや症状等も産科医療機関に伝えられるようにしておく必要があります。

症状が出る前の病気の赤ちゃんを検査で発見出来ても、すぐに治療が開始されなければ意味がありません。検査センターは赤ちゃんが病気かどうか診断できる医療機関を紹介し、万が一病気であった場合にはすぐに治療が開始されるように、行政ならびに医療機関の連携体制の中心的役割を担っています。

○スクリーニング検査技術者のこころの内

検査センターで検査をしている私達は、赤ちゃんやそのご家族に直接お会いする機会はほとんどありませんが、先天性代謝異常症の患者会フォーラムや家族会等で患者さんや保護者の方にお目にかかる機会があります。目の前にあるろ紙血の向こう側には赤ちゃんがいて、この検査にはその子の一生がかかっていることを忘れてはなりません。検査の結果、命の危険があると考えられる赤ちゃんがいれば、診断と治療が直ちに行われるよう、最大限の努力をするとともに、心の中では「赤ちゃん頑張れ!」「お願いだから助けて欲しい!」と強く願っています。

○おわりに

マススクリーニング検査は、検査そのものや病気の発見だけが目的ではありません。島根大学小児科 山口清次先生、本会顧問 北川照男先生がおっしゃるように、患者さんが幸せに生活できるように、将来を明るくするための検査です。検査に携わる者として、これを肝に銘じて職務に取り組みたいと考えています。

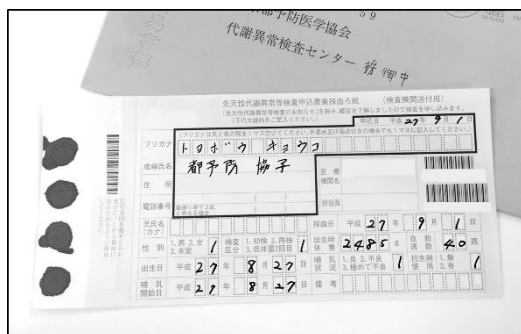


図1 東京都様式のろ紙血（見本）

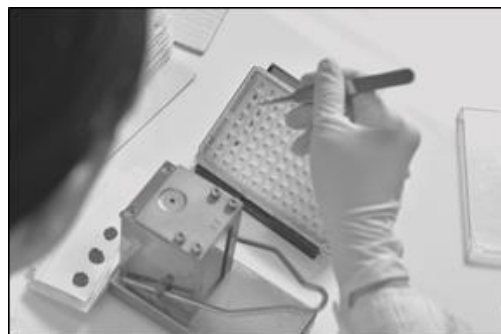


図2 検体の切り抜き作業



図3 タンデムマス

マスクリーニング最近の話題

治療用特殊ミルクの最近の話題

株式会社明治 研究本部 食機能科学研究所
参与 金子哲夫



特殊ミルク事業は1980年12月に始まりましたが、それ以前より特殊ミルクの開発研究と試供が医療施設との共同研究の形で行われていました。特殊ミルク事業の発足を契機にそれらミルクは整理され、登録、登録外の仕分けの見直しなども行われてきました。特殊ミルク事業は34年間経過し、責任が当初の研究事業の色合いから社会事業に一段と高まりました。事業を取り巻く諸環境も大きく変化してきており、今後の在り方をめぐって課題となる問題点が議論され始めています。メーカー視点からそれら問題点の一部を取り上げてみたいと思います。

○増加する供給量の問題

治療用特殊ミルクの対象患者数は疾患によって大きく異なり、当然、各品目のミルクの供給量には患者数に応じて大きな差があります。弊社の担当するミルクの中に最近、供給量の増加が特に目立つミルクがあります。新規に使用し始めた施設の増加がこの1年間の特徴となっています。供給量の増加に伴う経済的負担の増大もさることながら、欠品を生じる品目が発生しないように立てる全体の製造計画への影響が心配されます。ミルクメーカーは登録、登録外に関わりなく安定供給する立場にあります。製造能力を超えるような事態が発生した場合、どちらを優先させて供給するかといった判断はできません。疾患の性格上、患者数の急増は考えにくいことから、この急増の背景を知ることも適切な対策を講じるうえで必要かと思われます。

○栄養素の問題

特殊ミルクでは治療の目的を達成するために特別な栄養組成となっており、特殊な原材料を使用しています。中でも特定のアミノ酸や糖質

を除外するミルクでは、単離精製素材や結晶アミノ酸などを使用しています。これら原材料は高純度であるが故に、最終製品への微量栄養素の持ち込みがありません。特殊ミルクにのみ栄養を依存している場合にはそれら栄養素の欠乏症を生じる危険があります。治療用特殊ミルクが通常の食事に補助的に使われている場合には欠乏症の発症には至らないかもしれませんが、充足された状態にはないと推測されます。日本では海外と異なり、外から摂らない限り欠乏症を発症する栄養素であっても、食品添加物でない栄養素を添加することができません。これが意味することは、日本のミルクは組成が世界標準に達していないとともに、特殊ミルクを輸入せざるを得ない事態が発生しても、国内で使用が認められていない栄養素を含むために輸入が難しいということです。昨年、日本小児科学会ははじめ、小児関連の諸専門学会のご尽力でビオチンが母乳代替食品に添加できるようになりました。セレンの取り組みが進行中で、この8月にパブリックコメントが公募されました。

○20歳以上への供給の問題

事業が34年経過しているということは、34歳までの成人患者さんがいらっしゃるようになります。先天代謝異常の患者さんは生涯の食事療法が必須で、特殊ミルクを必要とします。しかし事業は20歳未満を助成金の対象としています。予防医療の役割を果たしてきた特殊ミルクであっても、供給が成人を境に途絶えてしまうのでは何の意味もありません。したがって、成人患者へはメーカーの負担で提供されることとなります。ミルクの供給量は今後、成人患者さんの増加とともに増加し続けると予測されます。

各地区の新生児マススクリーニングの状況

愛知県の新生児マススクリーニングネットワーク

藤田保健衛生大学医学部小児科
教授 伊藤 哲哉



愛知県の人口は全体で約744万人、このうち名古屋市が約227万人で、自動車産業を中心としたモノづくりの盛んな地域で若年層の人口も多く、人口増加率は+0.21%で全国3位、0～14歳の年少人口；14.1%と全国4位、出生数も東京、神奈川、大阪に次ぎこれも全国4位となっています(平成25年度、出典：「人口推計」総務省統計局)。県内の行政は、政令指定都市である名古屋市と、それ以外の市町村を管轄する愛知県との2本立てで行われています。

○愛知県・名古屋市の新生児マススクリーニング

愛知県では県と名古屋市の二本立てで行政が行われておりますが、新生児マススクリーニングについては、各担当部署が連携して効率よくその業務が行われております。1970年代のマススクリーニング開始当初は、全国実施に先駆けてパイロット事業の形で開始され、愛知県、名古屋市でそれぞれ別の施設で検査されていま

たが、現在は両自治体とも愛知県健康づくり振興事業団で検査を行っております。精査施設は各地域の中心病院等がこれに当たっておりますが、先天代謝異常症については藤田保健衛生大学病院小児科が主に診療に当たっております。

タンデムマススクリーニングについては平成25年2月から試験運用を開始し同4月から本格導入となりました。表に平成25年、26年の実施実績を示します。新生児マススクリーニング実施数は平成25年：64994人、26年：64307人で、うち2次対象疾患を含む精査件数は平成25年度：35例、26年度：28例でした。この間10例以上の先天代謝異常症が発見され成果を上げています。検査結果に関しては検査施設と精査施設が連携し、重症例でも受診が遅れることの無いよう、結果の評価や産科施設との連絡状況や受診日程なども含め、頻繁に連絡を取り合っており患者さんの対応に当たらせていただいております。

【表1 検査実績】

	平成25年度	平成26年度
検査数	64994	64307
精査件数	35	28
有機酸代謝異常症	17	15
脂肪酸代謝異常症	4	3
アミノ酸代謝異常症	14	10
精査率 (%)	0.054	0.044

(二次疾患も含む)

各地区の新生児マススクリーニングの状況

新生児マススクリーニング：広島での取り組み

広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学
講師 但馬 剛



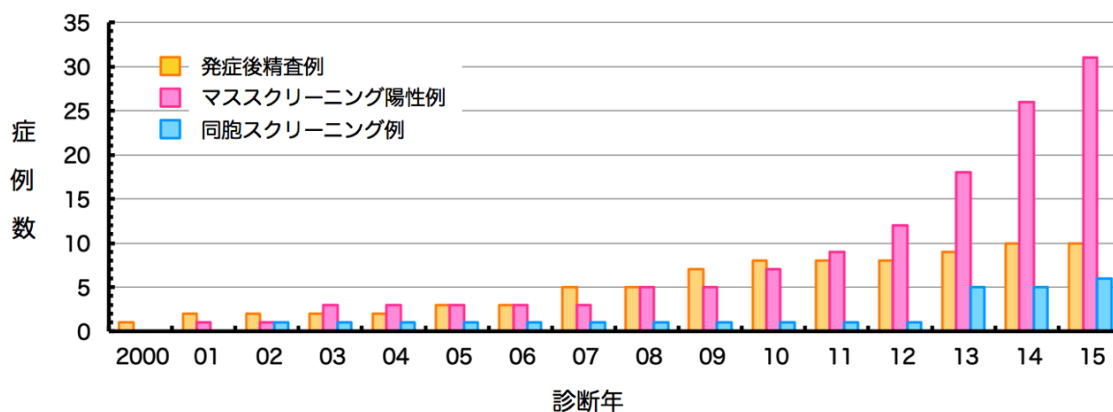
広島県は人口約 280 万人（うち約 120 万人が広島市）の「全国平均」的な規模の地域で、年に約 25,000 人が出生します。新生児マススクリーニングでは、県内唯一の医学部である広島大学小児科が中心となって、一元的なフォロー体制を維持してきました。広島で重視してきた課題のひとつは「速やかな確定／除外診断を提供する」ことで、ガラクトース代謝 3 酵素の活性測定・血中総ホモシステイン濃度測定・HPLC による血清ステロイド分析・21-水酸化酵素の遺伝子解析などの検査が揃っていました。中でもガラクトース血症については、すべて正常活性を示す陽性例の検討から、「門脈体循環シャントによる高ガラクトース血症」の概念確立と病態解明に貢献しています。

1997 年に重松陽介先生が福井県で開始したタンデムマス・スクリーニング（TMS）試験研究に逸早く協力した広島では、1999 年から県内全域でのスクリーニングが始まっていました。筆者は 2001 年に大学院生として TMS に関わるようになり、そこから僅か 1 か月で遭遇したのが、日本で 2 例目、TMS 発見としては最初の MCAD 欠損症例でした。この症例を

手始めに、リンパ球による酵素反応産物を HPLC で定量する方法で、有機酸・脂肪酸代謝異常症 8 疾患について、所要 1～2 日の迅速診断を実現。その後、TMS で捕捉できずに発症した CPT-2 欠損症例を経験したことから、CPT-2 活性測定も実用化しました。TMS の自治体事業化後、脂肪酸代謝異常症 3 疾患（MCAD, VLCAD, CPT-2 欠損症）の酵素診断では、TMS 発見例が急増し、新たな発症例は減少しています。

広島では今年、12 年ぶりに MCAD 欠損症例が見つかりました。残存活性の乏しい症例と判明しましたが、2001 年の症例も同程度であり、外来でピア・カウンセリングの機会をつくりました。これまで点滴ひとつ受けたこともなく、現在は陸上部で頑張っている、健やかな 14 歳の女の子の姿は、医者が言葉を尽くしても軽減できない母親の不安を、ひと目で払拭してくれたようです。罹患児と家族を真ん中に据えたサポートの輪を地域全体に広げていくことが、TMS 開始から 17 年目を迎えた広島にとって、今後の大事な課題であると考えています。

MCAD 欠損症：酵素活性測定による累積診断症例数



寄稿:患者家族から～

私たちを守ってくれている特殊ミルク製造の現場へ

PA-MMA の会 ひだまりたんぽぽ
先天性代謝異常症のこどもを守る会
代表 柏木明子

乳業会社の特殊ミルクの製造工場の中で、日本で最も多くの種類を製造してくださっているという『株式会社明治 研究本部 小田原工場』へ、glut1 異常症患者会と一緒に、工場見学へ行って参りました。



現場の方々にお会いしたい！という念願が叶い感無量…お礼の言葉を述べる一人一人が涙声でした。

大量生産でない特殊ミルクの製造ラインは、調合から出荷まで 13 以上もの工程があり、手作業の部分がとても多いことに驚きました。一切のミスが許されない製品ですから、ヒューマンエラーをゼロにするための様々なシステムが施されていました。こうして出来上がった製品は、ISO 17025 認定を取得している品質評価センターの厳しいテストをクリアして、私たちの元に届けられていることがわかりました。

私たちに無償で提供されているこれらの特殊ミルク、費用は一体誰が負担してくださってい

るのでしょうか？一部は国からの補助金とのことですが、なんと残りの大部分がミルクメーカーによる社会貢献、その額は年間 3 億円以上になっているのだそうです。これはもはや企業の CSR 活動の領域を完全に超えているのではないのでしょうか。

こうした厳しい状況のなかで私たちのために特殊ミルクの供給を決して止めないと頑張ってくださっている工場の方々へ感謝の気持ちを込めて、特殊ミルクを利用している 30 数名の子どもたちの写真をポートレートにして進呈させていただきました。

大島参与、金子参与も喜んでくださり、工場をご案内くださった高橋工場長も一粒の涙を…。工場の皆様、特殊ミルクの大切さをご理解くださるすべての皆様に感謝です。



(写真:前列は高橋工場長、glut1 異常症患者会の海上さん/後列左から、PA-MMA 患者会と尿素サイクル異常症患者会にご所属の有馬さん、株式会社明治の金子参与、大島参与、glut1 異常症患者会の古田さん、柏木)

寄稿：患者家族から～

息子の誕生とタンデムマススクリーニング

先天性代謝異常症 愛媛交流会

幹事 藤 家 洋 子

2008年3月に我が家の息子は予定日を2週間過ぎて、大阪の病院で誕生しました。出産直後に渡されたのが、研究段階のスクリーニングに参加しませんかという内容の一枚の紙。それが、タンデムマスとの出会いでした。裏に書かれてあったのは、数万人、十数万人に一人見つかるといった頻度の低い病名でした。そして、その検査は従来の検査で使う血液のできるので、赤ちゃんにとり新たな負担はないとのこと。それでは、受けておこうかなという本当に軽い気持ちでした。

通常の産後のケアのため、数日入院し、退院。その後数日で夫の転勤に伴い、愛媛へ引越し、私は息子と一緒に実家に滞在していました。そのときに、息子に先天性代謝異常症の疑いがあると出産した病院から連絡がありました。疑いはグルタル酸尿症Ⅱ型という確定に変わり、私はひどく動揺し、不安で押しつぶされそうな気持ちでした。当時、インターネットで得られる情報のなかで、死に至るといような言葉ばかりが目にとまり、苦しくて、自分では育てる自信など到底持つことはできませんでした。生まれたばかりの息子を見ては、涙があふれる毎日だったと思います。

その後、息子が3ヶ月を迎えたころに、山口先生とお会いできる機会を得ることができ、初めて少しほっとした気持ちになれました。発症するより前に検査で見つけてもらった息子はラッキーだという思いはもちろんありましたが、同時に息子の体調管理の維持が私への過酷な試験のような感覚もあり、緊張続きで心が休まることはありませんでした。そして、2歳を迎えてすぐに、肺炎を起こし、あやうく命を落としかねない事態に陥りました。幸い一命は取り留めましたが、改めて息子を育てて

いくことの難しさを考えさせられました。そして、夫婦で話し合い、島根への転居を決意しました。

頼れるものはここしかないというような悲壮感にも似

た気持ちで、引越しをしました。ところがそこで過ごした3年間は、我が家にとって大きな転換期になりました。島根大学の先生方がチームを組んで息子の体調をゆったりとした雰囲気ですべてサポートしてくださり、療育や幼稚園で出会った先生方に息子の育ちを助けてもらうにつれ、十五万人に一人という特異な体質をもった息子、成長に遅れのある息子のありのままを少しずつ受け入れることができました。島根での3年間を経て、息子は体調が安定し、体力がつき、島根を離れても生きていけるという自信を私たち夫婦は持つことができるようになっていきました。

そして、昨年4月、息子の小学校入学に合わせ、私たち夫婦の故郷の愛媛県松山市で生活することにしました。今、公立小学校の特別支援教室に元気に通っています。親の希望通り、のびのびとした性格で、いろいろなことにチャレンジする気持ちで頑張っている様子です。これまでの7年間には、本当にいろいろな気持ちも変わり、状況も変わりましたが、現時点で思っていることは、タンデムマススクリーニングで見つけてもらったおかげで今の幸せな状態があるのだなということです。

私の心にもようやく、少しゆとりができたのもあり、



今年5月に先天性代謝異常症の子どもを守る会の柏木さんの協力を得て、初めて愛媛での患者家族の交流会を企画しました。私たち夫婦が柏木さんと知り合えたことで得たさまざまな情報、人脈は、何か困難にぶち当たるときに大きな助けとなりました。この人とのつながりの重要性を実感していたので、まだつながりを持たずに心細く、苦しい思いで生活しておられるご家族の助けになりたいという思いがありました。当日悪天候で到着でき

なかった1家族は大変残念でしたが、7家族と島根大学のほか5人の医師の先生方が集まり、和やかな時間があつという間に過ぎました。これからも、こういった交流の場を通じて、少しでも安心して生活できる環境になればいいなと思いました。先天性代謝異常症の子どもだけでなく、さまざまなハンデを負って生きる子どもにとっても温かく、やさしい社会になればいいなと願いながら、私にもできることで貢献したいなと思っています。

女児 産科 産科 (第3種郵便物認可)

先天性代謝異常症の子育てる家族

不安を語り思い共有

生まれつきの遺伝子の不具合で、生活にさまざまな困難を伴う先天性代謝異常症。診断を受け子どもを育てる家族らが情報交換す交流会が16日、松山市道後姫塚のメルパルク松山で開催された。一小さな異変で死につながる恐れがあり、子どもから目を離すことができない。患者が少なく、善悪を異なせる場がない。患者家族が抱える不安を語り合った。

中四国初松山で交流会

全国の家族を存ポート—ニシ調査を全国の自治体にもつなげる会(横浜) 全国のすべての新生児を対応する。家族会は中四国に実施されている。患者は新生児9千人に1人程度と数が、常に命の危険と隣り合わせの子を育てる親の負担は重い。長男を育てる松山市の藤家さん(42)は、同じ立場の人と思いを共有したいと交流会を企画、「守る会」などを通じて呼びかけ、県内外の7家族、島根大学の専門医ら計19人が集まった。

参加者は、「小学校入る前に発見し、栄養の摂取をコントロールすることなど、発症を予防できる。厚生労働省は2011年から早期発見のためのスクリーニングが実施されるが、ママや医師らが「アシスタ

藤家さん(松山)企画 専門医交え情報交換

「先天性」は、食物から摂取した物質を体に必要な栄養素に変える過程で異常があるが、代謝に必要な酵素を産生し出すことができないため、体には有害な物質が体内にたまり、必要なエネルギーが足りなくなってしまうなどの症状が出る。脳や心臓に重いダメージを与えるほか、突然死に至ることもある。

学後はどんな支援を願っているか。「成人後はいくらかのサポートを受けられるか」など質問。先輩ママや医師らが「アシスタ

ントテイチャー」を付けてもらい、休み時間や体育の時間も異変に気づけてもよかった。今年、先天性代謝異常症(の幾種類かが指定難病)になるため、医療費助成などを受けることができる。など答えた。

成人後に異変を発見した広島の男性(38)も出席。一瞬気がとまづきあえは元気に過ごすことができる。と家族を励ます一方、同病(とれたまま苦痛を抱えている人も多い)は、医療機関などで発見が難しいと訴えた。

孫(6)と参加した中予の男性(75)は「根本的な治療は難しいが、同じような家族に会えて頑張ろうという気になった。藤家さんは「身近にこれだけ患者がいることを知らなかった。日々、ものすごいプレッシャーの中で子育てしている家族がほっとする場所になれば」と話した。

交流会は、今後も継続する予定。問い合わせは藤家さん「電子メール yoko.tanigami@mail.plala.or.jp (今西町)



先天性代謝異常症の子どもを育てる家族らに、生活上のアドバイスをする専門医(中央)＝16日午後、松山市道後姫塚

[愛媛新聞 2015年5月21日朝刊に交流会の様子が掲載されました]

寄稿: 患者家族から～

ある“ほろ苦い経験”～新生児マススクリーニングに寄せて

PKU親の会連絡協議会
代表幹事 塚田 功

PKUの娘がまだ幼児だった25年以上も前のことですが、新生児マススクリーニングにまつわることで、私にはちょっぴりほろ苦く、それゆえに忘れがたい経験があります。

親の会総会の会場片隅で、中学生のPKU患者をお持ちのお父さんが次のように話してくれました。「日本でも、せめて数年早くマススクリーニングが始まっていたら・・・とか、うちの子が生まれるのがあと数年遅かったら・・・と、つい思ってしまう」と。

また、それとは別の機会でしたが、あるお母さんから「今のお子さんたちを見ていると辛くなるので、もう参加したくない」と聞かされたこともありました。どちらの場合も、それまで思い至らなかった心情だけに、私には返すべき言葉が出てきませんでした。

このような経験もあって、疾病の早期発見、早期治療開始の大切さ、そうできるありがたさは、患者・家族が身を持って感じているところです。ですから、2008年に大阪府・財政再建PTの「先天性代謝異常等検査事業」の廃止提案が報じられたとき、関係される各学会の皆様方とともに、一患者会としても直ちに反応・行動することができたのだと思います。

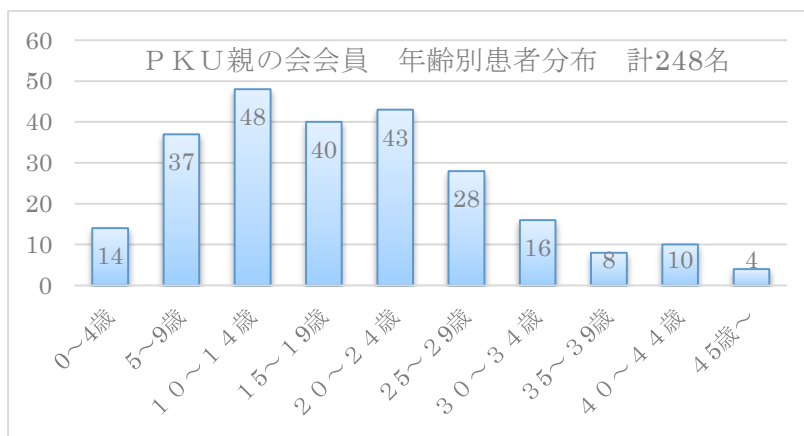
タンデムマス検査法の導入について当会の見解をまとめるに際し、導入の検討段階からマススクリーニング事業の本来のあり方について配慮・考察された文面に接し、安堵と共感の思いがありました。

また、実際にその趣旨の上に乗って同検査法が開始され、昨年秋には新生児マススクリーニングを実施するすべての自治体でタンデムマス・スクリーニングが開始された、とのニュースを嬉しく聞きました。

下掲のグラフは、昨2014年6月現在のPKU親の会会員の年齢別患者数を示したものです（生年月日未提供の方などを加えると患者数は260名になります）。

ご覧のように、成人後の会員患者が漸減、急減していきます。そうなるいくつかの理由は推定できますが、ともかくこうした実態にあります。ちなみに、現在、新生児マススクリーニングが開始された1977年以前に出生した患者は17名で、最年長者は今年54歳です。

昨年5月に成立した「難病法」の下で、PKUやMSUDが指定難病に認定されたことで、早期発見（新生児マススクリーニング）⇒早期治療開始（小慢対策）⇒治療継続（難病対策）と、ともかく一本の線に繋がったように思えます。ようやく繋がったこの線が、より強く、より太くなることを願っています。



編集後記

澄みきった青空が秋を感じるこの頃ですが、皆様いかがお過ごしでしょうか。

昨年4月よりスタートしました、TMS コンサルテーションセンターも、おかげ様で、1年半を迎えることができました。

最近では、ご質問者様からのお問合せも、多岐にわたり、様々なケースのご相談が寄せられる様になりました。内容によっては、センターでの新たな準備や、更なる資料の必要性を感じ、よりの確で敏速な対応が出来るよう、日々、勉強させて頂いております。

私どもの務めとしましては、ご相談内容の趣旨を的確に捉え、その内容を十分に理解した上で、コンサル医師団・技師団へ繋ぎ、敏速にフィードバックすることだと思っております。また、時に、緊急性を要する内容もありますので、常に緊張感をもちながら、対応する事も心がけております。

これからも、1人でも多くの方々に、TMS コンサルテーションセンターの存在を知って頂き、少しでも皆様のお役に立てればと思っておりますので、引き続きお力添えを賜りますよう、お願い申し上げます。

次号のタンデムマス通信は、桜の咲く頃、来春3月発刊を予定しております。

どうぞお楽しみに。

朝夕の冷え込みが、厳しくなってきましたので、くれぐれもお身体ご自愛下さいませ。

タンデムマス通信 Vol.3



発行日 2015年10月31日

発行所 NPO 法人タンデムマス・スクリーニング普及協会

〒151-0053 東京都渋谷区代々木 2-23-1-360

TEL : 03-3376-2551

Mail: TMS-Tokyo@tandem-ms.or.jp

URL : <http://tandem-ms.or.jp>



NPO法人タンデムマス・スクリーニング普及協会
<http://tandem-ms.or.jp/>

TMSコンサルテーションセンター
03-3376-2550 
受付時間 9:00am~6:00pm