

# タンデムマス法導入による新生児マススクリーニングの新しい展開



島根大学医学部小児科教授 山口 清次 先生

小児の障害発生予防を目的として実施されている新生児マススクリーニングの領域に、タンデム型質量分析計を用いた新しい検査技術（タンデム法）が導入されつつあり、事業が大きく変わろうとしています。

島根大学医学部小児科教授 山口清次氏（厚生労働省「マススクリーニング研究班」班長）らは、わが国でタンデムマス・スクリーニングのパイロットスタディーを行い、その有益性について実証してこられました。2010年までに計127万人の検査をして140名の患者が見つかっています（発見頻度は約9,000人に1人）。そしてタンデムマス・スクリーニングによって発病前に見つかった小児では、発病後に診断された患者に比べて明らかに予後が良いことが実証されています。このタンデムマス法導入の必要性を広く社会に知らせ、わが国の母子保健サービスの向上に向けた取り組みを行なっています。

産科、小児科医師をはじめ小児保健に関わる人達に、タンデムマス・スクリーニングの実際と意義、そしてこの新しい潮流の意義を理解していただくため、島根大学医学部小児科教授 山口清次氏にお話しを伺いました。

## 新生児マススクリーニングとは

新生児マススクリーニングとは、知らずに放置していると、数週間から数カ月後に発症して障害を残す可能性のある生まれつきの代謝異常を、発症前に発見して、障害発生予防を行う事業です。「ガソリーテスト」という代名詞で知られてきました。この事業は昭和52年から始まり、わが国では、現在ほぼ100%の新生児が検査を受け、これまでに1万人以上の小児が障害から免れたと言われていました。

## タンデムマス法とは

タンデム型質量分析計（タンデムマス）とは、質量分析計を直列に2つ並べた構造の高感度分析機器です。検体として現在使用されている血液ろ紙をそのまま用いることができます。直径3mmの血液ろ紙のディスクで、アミノ酸とアシルカルニチンを同時に分析しますが、1回の分析で現行のアミノ酸代謝異常3疾患を含む約20種類以上の代謝異常をスクリーニングでき、1台で年間5万検体以上を処理する能力があります。

## タンデムマス・スクリーニングと従来のマススクリーニングの違い

タンデムマス・スクリーニングでは、疾患の指標物質を同時に多項目測定可能なため、1回の検査で多項目を一斉分析でき、多種類の疾患をスクリーニングできます【図1】。一回の検査時間は約2分で、検査費用も今とあまり変わりません。そ

の上、精度が良いために偽陽性の率が著しく低いので、家族の不安を軽減し、精密検査などにかかる費用も節減できます。

## タンデムマス法による対象疾患の拡大

現行のマススクリーニングの対象疾患は、【図1】に示すように6疾患です。タンデムマス法を導入すれば対象疾患は、現在のアミノ酸3疾患の部分が20種類以上に拡大します。これまでのアミノ酸血症に加えて新たに有機酸・脂肪酸代謝異常症などが見つかるようになります。

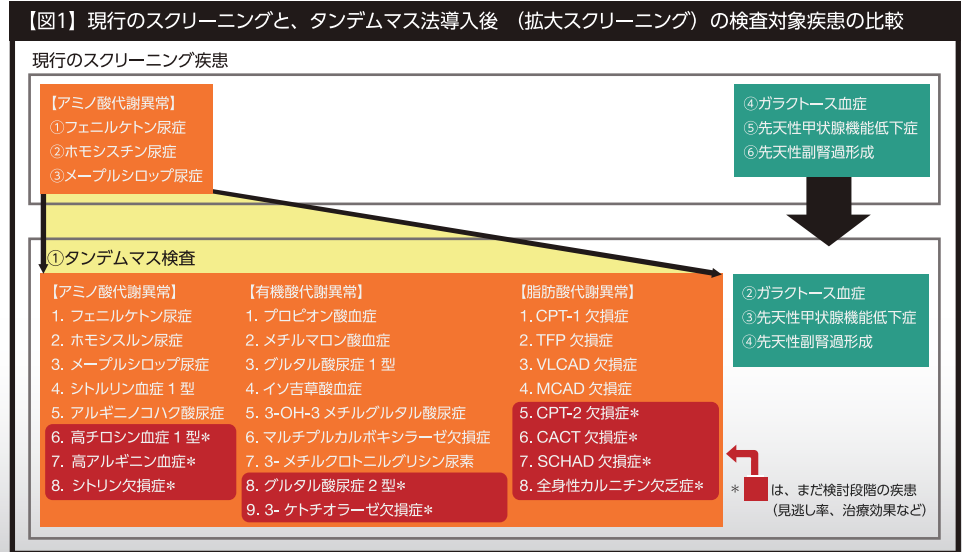
## タンデムマス法では検査できない病気

現行の対象疾患のうち、ガラクトース血症、

先天性甲状腺機能低下症、先天性副腎過形成の3つの疾患はタンデムマスでは検査できないため、引き続き現在の方法で検査する必要があります。

## 新しく対象疾患として加わる有機酸・脂肪酸代謝異常とは

有機酸代謝異常は、アミノ酸が代謝される過程に酵素障害があるために、中間代謝体である有機酸が体内で上昇します。脂肪酸代謝異常は、β酸化系に障害があるため、炭水化物からのエネルギー供給が低下した時、必要な代替エネルギーを作れず、急性代謝不全に陥る病気です。臨床症状は、生後数日から哺乳低下、多呼吸、昏睡を起こす病気や、また普段は正常と変わらぬ生活をしながら、感染などを契機に急性脳症、突然死などを起こす



様な病気もあります。一部の病気では、生後数カ月後から徐々に発達障害が出てきて進行することもあります。

## 一般的な検査施設での導入における技術的問題

新生児マススクリーニングでは、見逃しは許されません。質量分析計の検査では、技術的習熟や精度保証が要求されます。そこでタンデムマスの世界的普及とともに、検査に有用かつ精度保証されたキットが開発されています。そのようなキットを使用しメーカーからの技術サポートを受けながらタンデムマス検査を進めることが可能になりました。測定値に対する信頼性の確保、また検査施設間での情報交換などの面でも、有用であると思われる。

## 日本におけるタンデムマスの普及状況・パイロット研究の現状

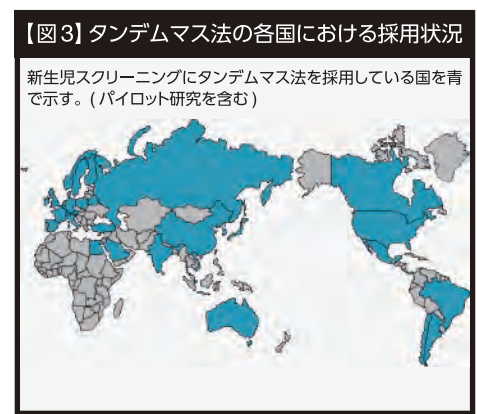
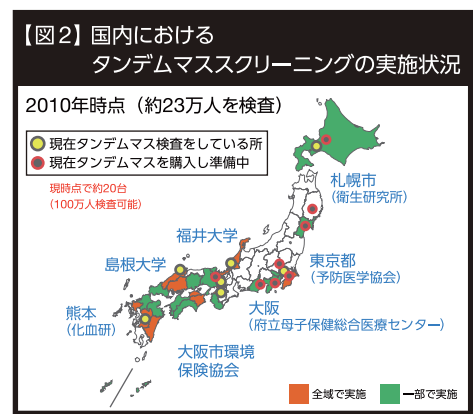
日本では1997年から福井大学の重松教授らが初めてパイロット研究を始め、2004年から厚労省の研究班（班長山口清次）が組まれています。厚労省研究班では、最初6カ所の施設でパイロット研究を始め、2010年には、7カ所の検査施設で年間約23万人の新生児血が検査されました。年間出生数約107万人の約1/5の新生児がタンデムマス検査を受けたことになります。【図2】に示すように、参加している都道府県は、現時点では「西高東低」です。しかしこの1~2年のうちに導入されるタンデムマスは、全国で20台以上になる予定で、理論的には日本で出生する赤ちゃんのほとんどを検査できるところまで来ています。

## 海外での普及状況は

1990年代にタンデムマス法が開発され、まず米国の一部で希望者を対象にタンデムマス検査が始まり、1997年頃からオーストラリア・ニューサウスウェールズ州で公的事業として開始されました。さらに2000年頃からは、米国の多くの州、ドイツ、台湾、韓国、シンガポールなどでも開始され、この数年で多くの欧米諸国で実施されるようになりました【図3】。

## 母子保健サービスの向上に向けて

子どもの病気は「治療」よりも「予防」です。病



【表1】 発症前と発症後に診断された患者の予後比較（2001年～2008年に診断された患者）

疾患	発症前発見 タンデムマス	発症後診断
患者数	65	152
有機酸代謝異常症	39	108
正常発達	35 (90%)	20 (18%)
後遺症	2 (5%)	56 (52%)
死亡	2 (5%)	32 (30%)
脂肪酸代謝異常症	26	44
正常発達	23 (88%)	23 (52%)
後遺症	2 (8%)	9 (20%)
死亡	1 (4%)	12 (28%)

気になってから治療するよりも、発病前に予防措置を講じるほうがはるかに重要で、医療経済的にも有利です。【表1】に示すとおり、タンデムマス法で発症前に発見された患者は、発症してから診断された患者よりも、予後が明らかに良いことがわかります。子ども達は、マススクリーニング以外にも種々の小児保健サービス（乳幼児健診、予防接種、マススクリーニングなど）を受ける権利を保証されるべきです。タンデムマス法導入は、障害発生予防のためのセーフティネットを広げます。国や自治体がこうした姿勢を示すことは、結果的に少子化対策にも役立つであろうと期待されます。

## 産科医が本法を知っておく必要性

タンデムマス法で発見される病気の中に、突然死（SIDS）のような発症形態をとる病気も少なくありません。乳幼児突然死の原因が、死後にタンデムマス検査で診断されることもあります。そのような時、家族は「出産した施設でタンデムマスのことを教えてもらっていたら」と残念に思われるかもしれません。また最近2~3年で日本でも「タンデムマス法」という言葉が広く社会にも広がりつつあるので、タンデムマス・スクリーニングを「している自治体」と「していない自治体」、あるいは「している病院」と「していない病院」で、不公平感を抱かれる家族が出てくる可能性があります。できるだけ早い全国実施を希望しています。



PerkinElmer  
For the Better

株式会社パーキンエルマージャパン  
スペシャルティダイアグノスティクス事業部  
www.perkinelmer.co.jp TEL: 045-339-5883

山口 清次 教授 Profile

1975年 岐阜大学医学部卒業。1993年より現職。専門は、有機酸・脂肪酸代謝異常の病因と病態の研究。1980年代初めから日本で小児科医としてはいち早く質量分析による先天代謝異常の研究を始め、これまで有機酸代謝異常のβケトチオラーゼ欠損症の欠損タンパクの同定、脂肪酸代謝異常のVLCAD欠損症の世界初例を報告するなど、この領域で世界的な実績がある。現在厚労省研究班の班長として、わが国の新生児マススクリーニングにタンデムマス導入を検討している。主な役職は、日本マススクリーニング学会理事長、小児科学会理事、日本先天代謝異常学会理事、日本医用マススペクトル学会理事など。