

タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングの事業化

野町祥介 吉永美和 雨瀧由佳 花井潤師 高橋広夫 三觜 雄
長尾雅悦*1 窪田 満*2

要 旨

札幌市では、2005年4月から、希望者を対象としたタンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングを研究的に開始した。2010年7月までの5年4か月間のパイロットスタディで高い有用性が示されたことなどを踏まえて、2010年8月より、タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングを、調査研究事業から、札幌市の母子保健事業へと移行した。

1. 緒言

札幌市は、2004年から、タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングの効果を検討することを目的とした厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業「わが国の21世紀における新生児マススクリーニングのあり方に関する研究」(主任研究者：島根大学山口清次)研究班に参加し、2005年には全国ではじめて自治体内で出生するすべての新生児(保護者からの希望を取得を得た例について)を対象としたパイロット・スタディを開始した¹⁾。

5年4か月間実施されたパイロット・スタディが良好な成果を収めたことから、2010年8月、札幌市はタンデム質量分析計による検査を新生児マス・スクリーニング事業に組み込んだ。事業化の方法並びにこれに関連する現時点での知見と問題点についてまとめる。

2. 事業化について

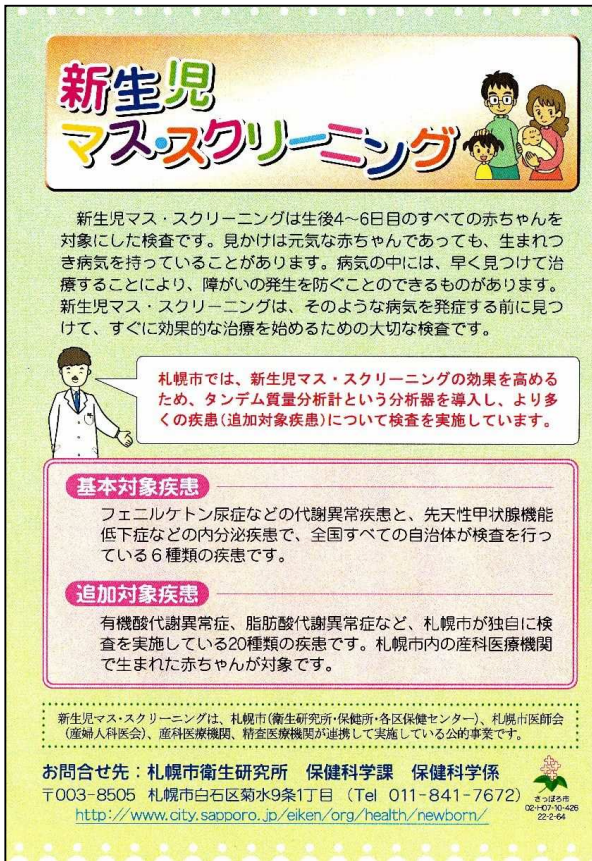
2-1 事業化の根拠

事業化に際しては、以下の根拠を掲げた。(1)1990年代後半から欧米を中心に、新生児マス・スクリーニングにタンデム質量分析計が導入されるようになり、その結果、それまで見出すことができなかった多くの疾患を早期に見出し、治療効果を上げ、有用性と

有効性が示されていること²⁻⁴⁾、(2)国内では、2004年度に島根大学医学部山口清次教授を研究責任者とする厚生労働省研究班会議が発足し、タンデム質量分析計による検査の効果を6年間に渡って検討してきたが、その結果、高い治療効果と良好な費用対効果が示され、積極的に実施すべきであるとの結果を示し、日本小児科学会と日本マス・スクリーニング学会の連名で、厚生労働大臣宛ての要望書を提出していること⁵⁾、(3)札幌市のパイロット・スタディでは、5年4か月でおおよそ8万人(検査希望率にしてほぼ99%)を検査し、11症例の先天性代謝異常症例を早期診断に結び付け、のちの治療とあいまって子どもの健全な発達に大きく貢献できたこと、(4)パイロット・スタディ開始から5年間で発見された患者数が11例であり、同じ期間内に発見された従来の先天性代謝異常等検査での代謝異常疾患の患者数の3例と比べて発見数が多く、検査の効果が高いこと。

同時に、事業化に伴う主なメリットについて、(1)有効な検査を恒常的に実施するシステムが確保できる。(2)パンフレットの説明を簡略化できる。(3)対象疾患の診断・治療体制を中心に、札幌市の医療レベルのアップに繋がる。(4)札幌市の母子保健事業分野での先進性をPRできる、の4つを掲げる。

*1 NHO 北海道医療センター *2 手稲溪仁会病院



新生児マス・スクリーニング

新生児マス・スクリーニングは生後4～6日目のすべての赤ちゃんを対象にした検査です。見かけは元気な赤ちゃんであっても、生まれつき病気を持っていることがあります。病気の中には、早く見つけて治療することにより、障がいの発生を防ぐことのできるものがあります。新生児マス・スクリーニングは、そのような病気を発症する前に見つけて、すぐに効果的な治療を始めるための大切な検査です。

札幌市では、新生児マス・スクリーニングの効果を高めるため、タンデム質量分析計という分析器を導入し、より多くの疾患(追加対象疾患)について検査を実施しています。

基本対象疾患
フェニルケトン尿症などの代謝異常疾患と、先天性甲状腺機能低下症などの内分泌疾患で、全国すべての自治体が検査を行っている6種類の疾患です。

追加対象疾患
有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症など、札幌市が独自に検査を実施している20種類の疾患です。札幌市内の産科医療機関で生まれた赤ちゃんが対象です。

新生児マス・スクリーニングは、札幌市(衛生研究所・保健所・各区保健センター)、札幌市医師会(産婦人科医会)、産科医療機関、精密医療機関が連携して実施している公的事業です。

お問合せ先: 札幌市衛生研究所 保健科学課 保健科学係
〒003-8505 札幌市白石区菊水9条1丁目 (Tel 011-841-7672)
<http://www.city.sapporo.jp/eiken/org/health/newborn/>

図1 パンフレット

(保護者控用)

新生児マス・スクリーニング申込書

平成 年 月 日

(あて先) 札幌市長

パンフレットと「新生児マス・スクリーニングのお知らせ」を読み、医療機関から十分な説明を受け、了解しましたので、新生児マス・スクリーニングを申し込みます。

保護者署名: _____ (続柄: _____)

連絡先住所: 〒 _____

_____ 電話番号 () _____

赤ちゃんの生年月日: 平成 年 月 日

医療機関名: _____

- 新生児マス・スクリーニングを終えた血液検体の他の研究等への利用について
検査終了後、札幌市衛生研究所で10年間血液検体を保管し、検査法の改良や、他の病気の検査法の開発に用いられることを
・ 了承します ・ 了承しません
(どちらかを○で囲んでください)
- 札幌市が独自に行っている追加対象疾患の検査について
検査を受けたくない場合、以下の口をチェックをしてください。
(この場合、基本対象疾患のみ検査を行います)
 新生児マス・スクリーニングのうち、札幌市が独自に行っている追加対象疾患については、検査を希望しません。

個人情報の保護には十分に配慮しています。また、上記の項目に了承いただけなかった場合であっても、不利益を被ることはありません。

図2 申込書(以下の URL からダウンロード可能)

<http://www.city.sapporo.jp/eiken/org/health/newborn/documents/all2.pdf>

Congratulations! 生まれてくる赤ちゃんの健康のために

新生児マス・スクリーニングのお知らせ
— 赤ちゃんが初めて受ける検査です —

札幌市では、生後4日目から6日目の赤ちゃんを対象に、「かかと」からごく少量の採血をして、先天性の病気の検査を行っています。

「新生児マス・スクリーニング」は、病気を発症する前に見つけて、すぐに効果的な治療を始めるための検査です。

札幌市内の産科医療機関にある申込書に、必要事項を記入して申込みしてください。

your baby 検査料は無料です。検査に関するお問い合わせは下記まで。

札幌市衛生研究所 保健科学課 011-841-7672 (直通)
<http://www.city.sapporo.jp/eiken/org/health/newborn/>

札幌市では、新生児マス・スクリーニングの効果を高めるため、全国的に行われている基本対象疾患の検査のほか、より多くの疾患(追加対象疾患)について検査を実施しています。

<基本対象疾患>
全国すべての自治体が検査を行っている6種類の疾患。
(フェニルケトン尿症、クレチン症、副腎過形成症など)

<追加対象疾患>
札幌市が独自に検査をしている20種類の疾患。
(有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症など)
札幌市内の産科医療機関で生まれた赤ちゃんが対象です。

札幌市衛生研究所 保健科学課 011-841-7672 (直通)
<http://www.city.sapporo.jp/eiken/org/health/newborn/>

図3 リーフレット (左:表面、右:裏面)

2-2 要綱・要領・様式の変更

2005年からの調査研究事業に関する取り決めに定めた「タンデム質量分析法による新生児マス・スクリーニングの研究に関する実施要領」を2010年7月いっぱいまで廃止した。また、これ併せて、「札幌市新生児先天代謝異常症等検査実施要綱」を改正し、新たに「札幌市新生児マス・スクリーニング実施要綱」として2010年8月より施行した。この要綱の中で、これまで研究として検査を実施していた20疾患を新たに対象疾患に加え、対象疾患数を26に拡充した。

この変更に合わせて、医療機関等で、新生児の保護者に配布しているパンフレット「先天性代謝異常症等検査と新しいマス・スクリーニング試験研究のお知らせ」（図1）と申込書の様式を改め、保護者から取得する検査の同意書の記述内容を今回の変更に対応したものに改訂した（図2）。また、これまで札幌市では、保健センターで母子手帳の交付に併せてパンフレットを配布していたが、これに代わって対象疾患を従来の6疾患から26疾患に増やした検査を周知するためのリーフレットを新たに作製した上で配布することとした（図3）。

2-3 対象疾患の選定

「札幌市新生児マス・スクリーニング実施要綱」において追加対象疾患と定めたものの一覧を表に示す。新たに対象とした疾患は、厚生労働省科学研究・研究班「タンデムマス等の新技術を導入した新生児マススクリーニング体制の研究」が2009年にまとめた「タンデムマス Q&A」⁶⁾より1次対象疾患とされた13疾患に、札幌市のパイロット・スタディで発見例に高い治療効果が認められたカルニチントランスポータ異常症と、1次対象疾患と共通の指標で発見されるグルタル酸尿症Ⅱ型、シトリン欠損症、メチルグルタコン酸尿症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼⅡ欠損症、カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ欠損症の5疾患、さらに当所の試験研究「代謝異常依頼検査」で患者を感度よく検出できることが推察されたβケトチオラーゼ欠損症の7疾患を加えた。

2-4 倫理面への配慮

事業化にあたって、(1)従来の対象疾患と異なり、重症例では十分な治療効果を得られない場合もある疾患が含まれること、(2)全国的に実施されている6疾患と実施背景が異なること、(3)日本マス・スクリーニング学会等が提唱する「遺伝学的検査に関する

表：タンデム質量分析法による検査対象疾患の一覧（従来から別法により実施の3疾患を含む）

疾患名（略称）	A	B	C	疾患名(略称)	A	B	C
フェニルケトン尿症(PKU)	○	○	○	グルタル酸尿症Ⅰ型(GA1)	○	○	
メープルシロップ尿症(MSUD)	○	○	○	イソ吉草酸血症(IVA)	○	○	
ホモシチン尿症(HCU)	○	○	○	βケトチオラーゼ欠損症	○		
シトリン血症(ASSD)	○	○		カルニチントランスポータ異常症(CTD)	○		
シトリン欠損症	○			グルタル酸尿症Ⅱ型(GA2)	○		
アルギニノコハク酸尿症	○	○		中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症(MCADD)	○	○	
プロピオン酸血症(PA)	○	○		極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症(VLCADD)	○	○	
メチルマロン酸血症(MMA)	○	○		カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼⅠ欠損症(CPT1)	○	○	
マルチプロカルボキシラーゼ欠損症(MCD)	○	○		カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼⅡ欠損症(CPT2)	○		
メチルグルタコン酸尿症	○			カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ欠損症(TRANS)	○		
メチルクロトニルグリシン尿症(MCCD)	○	○		長鎖3-OHアシル CoA 脱水素酵素欠損症(LCADD)	○	○	
3-OH-メチルグルタル酸尿症(HMG血症)	○	○		A: 札幌市の対象23疾患 B: 厚労省から実施推奨の通知 ⁸⁾ があった16疾患 C: 全国的に実施されている3疾患			

ガイドライン」⁷⁾に従う必要があること、の3点を考慮し、札幌市衛生研究所倫理審査委員会の委員長、及び札幌市新生児・乳児マススクリーニング連絡会議の助言により、新規対象となった20疾患については、保護者が検査を拒否できる選択肢を申込書に設けることとした。

2-5 関係医療機関等への周知

2010年3月に開催した札幌市新生児・乳児マススクリーニング連絡会議において、精査医療機関のコンサルタント医、札幌市小児科医会長、札幌市産婦人科医会長をはじめとする医療機関の代表者に事業化の案件を諮り、その方針について承認を得た。また2010年7月12日付の依頼文「タンデムマスによる新生児マス・スクリーニングの事業化に伴うパンフレット等の変更と配布のお願い」により、市内の全ての分娩を取り扱う医療機関に対し周知を行った。これに加え、事業化後の2011年2月には、事業化の内容と意義を記載した医療機関向け広報誌「マス・スクリーニング・ニュース（第17号）」を発行し、あらためて周知を行った。

また、一般市民向けとして、広報さっぽろ（2010年8月号）、衛生研究所の広報誌「ぱぶりっくへるす（2010年7月発行第32号）」により周知を行ったほか、北海道新聞（2010年7月30日）の紙面で関連情報の発信が行われた。

2-6 ホームページの改訂

事業化にともない、2010年8月1日付で関連するホームページを改訂し、事業化後の検査内容に即したコンテンツとした。

3. 全国の動向

厚生労働省科学研究・研究班「タンデムマス等の新技術を導入した新生児マススクリーニング体制の研究」が2009年にまとめた「タンデムマスQ&A」⁶⁾によると、2009年の時点で、全国でタンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングを受検する機会のある新生児は、およそ5人に1人とされている。しかも、当該検査を実施しているほとんどの地域において、いまだにパイロット・スタディとしての実施に留まっており、2011年現在、これを母子保健事業として実施しているのは札幌市以外では大阪市のみである。

その後、2011年3月になって、「タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マス・スクリーニング体制の確立に関する研究」（平成19～21年度、研究代表者：山口清次島根大学医学部教授）の研究成果を踏まえ、厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長名により、「先天性代謝異常の新しい検査法（タンデムマス法）について」の通知があった⁸⁾。本通知では、13の疾患（表3参照）については、「タンデムマス法を用いた新生児マス・スクリーニング検査を早期に実施することが適当であると考えられることから、各都道府県等におかれては、タンデムマス法を用いた新生児マス・スクリーニング検査の導入を積極的に検討する等適切に対応していただくようお願いする。」としており、今後多くの自治体が関連研究の開始及び事業化について検討するものと思われる。

4. 今後の問題点

事業化後の問題点について、現時点で以下の内容が考えられる。

(1) 検査体制の維持について

十分な技術と知見を持った検査担当者を育成する環境を安定して確保する必要がある。

(2) 診断体制の構築

現在、札幌市衛生研究所はガス質量分析計による尿中有機酸分析を中心とした化学診断システムを運用しており、タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングの陽性例に対しても関連検査を実施している。しかし、本法は有機酸代謝異常症の化学診断には有効であるが、脂肪酸代謝異常症の診断には限界がある。そのため、最終的には他施設で遺伝子診断、酵素診断等により確定診断を行う必要があるが、国内でそれらの検査が可能な施設は少なく、今後のタンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングの普及に合わせて、全国レベルでその検査施設を維持する必要がある。

(3) 対象疾患の基準と同意の取得方法

札幌市が対象としている疾患のうち、13疾患については厚生労働省の通知⁸⁾により検査の実施を推奨されているが、他の7疾患については札幌市独自の検査となっている。現在、これらの20の疾患について、共通の検査同意を取得する様式の申込書（図1）

を使用しており、検査拒否の欄にチェックのあるものについては 20 の疾患全てについて検査を実施していない。しかし、今後、全国の動向を見守りながら、全員を対象とすべきか、また現行の同意の取得方法が適切か、検討していく必要がある。

(4) 追跡調査体制の維持

新たに対象疾患となり見出した患児について、治療効果を把握し、ひいては新生児マス・スクリーニングの有効性を実証するため、長期間にわたる追跡調査体制を維持する必要がある。また、患児の転居等に対応するため、全国的なシステムとしてこれを構築することが望ましい⁹⁻¹¹⁾。

(5) 精度管理体制の検討

現在、国内にはタンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングの外部精度管理を受託可能な機関が存在しない。札幌市では全 26 疾患の指標を対象としているアメリカ疾病予防センター(CDC)の精度管理プログラムに参加することでこの問題を解決しているが¹²⁾、一方で従来からの対象疾患である 6 疾患の精度管理には、これまで通り国内の精度管理を受けている。その結果、これらの 6 疾患において CDC と国内精度管理実施機関の双方の精度管理を受ける重複が生じており、非効率的で経済的にも望ましくない状態となっており、将来的には精度管理のスリム化が望まれる。

5. まとめ

札幌市では、2005 年 4 月から、全国に先駆けて市内の全ての新生児を対象としたタンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングのパイロット・スタディを開始した。5 年 4 か月間のパイロット・スタディにより十分な成果が得られたことから、全国でも大阪市に次ぐ形で、2010 年 8 月にタンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングを母子保健事業化した。今後もより有用で優れたシステムとして運用、発展させていくことが望まれる。

6. 文献

1) 野町祥介, 本間かおり, 花井潤師 他: 札幌市におけるタンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングのための体制整備. 日本マス・スクリーニング学会誌, 16(1), 65-72, 2006

- 2) Insinga RP, Laessig RH, Hoffman GL: Newborn screening with tandem mass spectrometry: examining its cost-effectiveness in the Wisconsin Newborn Screening Panel. J Pediatr. 141(4), 524-531, 2002
- 3) Pandor A, Eastham J, Beverley C and Chilcott J: Clinical effectiveness and costeffectivenessof neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. Health Technology Assessment Vol. 8: No. 12, 2004
- 4) Schulze A, Lindner M, Kohlmu D, Olgemo K, Mayatepek E and Hoffmann GF: Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry. Pediatrics, 111(6), 1399-1406, 2003
- 5) 平成21年11月6日付 社団法人日本小児科学会 会長・日本マス・スクリーニング学会理事長発「新生児マススクリーニングへのタンデムマス法の導入に関する要望書」
- 6) 厚生労働省科学研究(子ども家庭総合研究事業) 研究班「タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究」. 新しい新生児マススクリーニング タンデムマスQ&A 2009
- 7) 「遺伝学的検査に関するガイドライン」(平成 15年8月 遺伝医学関連10学会: 日本遺伝カウンセリング学会, 日本遺伝子診療学会, 日本産科婦人科学会, 日本小児遺伝学会, 日本人類遺伝学会, 日本先天異常学会, 日本先天代謝異常学会, 日本マススクリーニング学会, 日本臨床検査医学会 (以上五十音順), 家族性腫瘍研究会) <http://www.congre.co.jp/gene/11guideline.pdf>
- 8) 平成23年3月31日付 雇児母発第1号厚生労働省 雇用均等・児童家庭局母子保健課長通知「先天性代謝異常の新しい検査法(タンデムマス法)について」
- 9) 山口清次: 新技術による新生児マススクリーニ

- ング対象疾患の登録・追跡・解析システムの構築に関する研究, 厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業 成育疾患のデータベース構築・分析とその情報提供に関する研究 平成20,21年度総合研究報告書, 36-40, 2009
- 10) 竹原健二, 原田正平, 加藤忠明, 渡辺倫子, 鈴木恵美子, 顧 艶紅: 新生児マススクリーニング陽性者の登録情報に基づくスクリーニングシステムの均てん化 -新生児マススクリーニング・システムの標準的実施要綱の試案-. 厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業 成育疾患のデータベース構築・分析とその情報提供に関する研究 平成20,21年度総合研究報告書, 21-35, 2009
- 11) 竹原健二, 原田正平, 加藤忠明 他: わが国における新生児マス・スクリーニングで発見された陽性者に対する追跡調査の実施状況. 日本マス・スクリーニング学会誌, 20(1), 45-51, 2010
- 12) 花井潤師, 野町祥介, 福士 勝, 矢野公一: タンデムマススクリーニング導入時の課題 -精度管理の問題点: CDCのQAプログラムの評価- 厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業 タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究 平成20年度総括・分担研究報告書, 103-105, 2010