

小児科診療 UP-to-DATE

2013年5月29日放送

タンデムマスと新生児スクリーニング

島根大学 小児科
教授 山口 清次

新生児マススクリーニングとは？

最近「タンデムマス」という言葉をよく聞きます。タンデムマスは新生児マススクリーニングの新しい検査法のことです。最初にその歴史と概要についてお話しします。

ご存知のように、新生児マススクリーニングとは、知らずに放置するとやがて障害の出てくるような生まれつきの代謝異常症を発症前に見つけて、障害の発生を予防する公的事業のことです。1934年にフェニルケトン尿症が発見され、1953年に食事療法でフェニルケトン尿症の子の知的障害を防いだことが報告されました。ついで1963年に、新生児の血液ろ紙を使って生まれつきの代謝異常の有無を簡単に判定できる「ガスリーテスト」が開発されました。当時としては画期的な出来事でした。わが国でも、1977年から新生児マススクリーニングが全国的に開始されました。

タンデムマス法は、1990年代の前半に米国で開発され、2000年頃から世界的に注目されるようになりました。わが国では1997年から福井大学で試験研究が行われ、2004年から厚労省研究班が発足して、タンデムマスの効果の検証、整備すべき体制について研究されました。そして2011年、研究班発足8年目に、厚労省母子保健課長通達が出され、現在ガスリーテストに代わってタンデムマス導入が全国に広がっています。

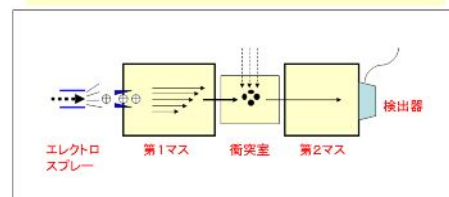
わが国の新生児マススクリーニングの歴史

- 1934 フェニルケトン尿症の同定(フェーリング)
- 1953 PKU治療ミルクの開発(ベックル)
- 1980 ガスリーテスト開発(ガスリー)
- 1977 新生児マススクリーニング事業開始(5疾患)
- 1979 対象疾患にクレチン症追加
- 1989 対象疾患に先天性副腎過形成症追加
- 1991~ 対象6疾患(アミノ酸血症:3、ガラクトース血症、内分泌疾患:2)
- 1990~ タンデムマス法開発(米国)
- 1997 わが国でタンデムマス法試験研究(福井大学)
- 2000頃~ タンデムマスが世界的に注目
- 2004 厚労省タンデムマススクリーニング研究班発足
- 2011 厚労省母子保健課長通達(タンデムマス法の導入)

タンデムマスとは？

タンデムマスとは、正式にはタンデム型質量分析計といいます。質量分析計が直列に2つ並んだ構造の分析機器です。血液ろ紙から直径3mmのディスクを打ち抜き、その抽出液をこの機械にかけると、生体試料中の粒子はイオン化して中を飛びますが、衝突室でガス粒子に衝突して断片化し、第2マスに飛び込んでゆきます。断片化する前の分子の質量数によって何かを同定し、断片イオンの電気的強度で定量します。日本で普及しているマススクリーニングに使われているタンデムマス

タンデム型質量分析計(タンデムマス)

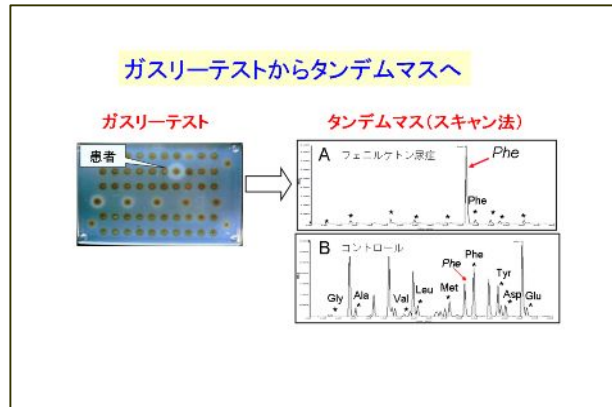


タンデムマスのいろいろ

機器は現在3種類あります。

ガスリーテストとタンデムマス法の違い

これまでのガスリーテストとタンデムマスはどうちがうのでしょうか。ガスリーテストでは、寒天培地の上の枯草菌の増殖の輪の大きさをアミノ酸濃度を推定するという半定量法です。一方、タンデムマス法の測定値は電氣的強度ですから、より正確で偽陽性例が少なくなります。そしてガスリーテストでは一つの病気に一つの検査をセットする必要がありましたが、タンデムマス法では1回の分析で多数の病気をスクリーニングできます。検査体制をうまく配置すればランニングコストもあまり変わらないのです。



拡大スクリーニングとは

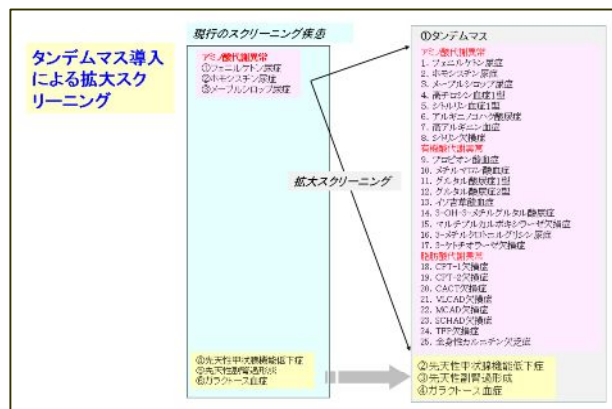
最近までわが国では6疾患を対象にスクリーニングが行われてきました。タンデムマスが導入されると、これまでのアミノ酸代謝異常症3疾患を含む20数種類以上の病気がスクリーニングできます。これを「拡大スクリーニング」といいます。ただ、ガラクトース血症、副腎過形成症、甲状腺機能低下症の3つの病気はタンデムマスで検査できませんので、これまでと同様の方法で検査しなければなりません。

タンデムマスによる発見頻度

日本でタンデムマスを導入すると、従来のアミノ酸血症に加えて、尿素回路異常症、有機酸代謝異常症、および脂肪酸代謝異常症が見つかるようになります。これらの病気の中には、ふだん正常と変わらぬ生活をしていたのに、感染などのストレスを契機に急に症状が出て、後遺症を残したり突然死するような病気もあります。

これまでのパイロットスタディで、計195万人の赤ちゃんを検査して215人の患者が見つかり、発見頻度は約1万人に1人と推定されています。欧米では4~5千人に1人ですから、日本での疾患頻度は諸外国に比べて低い傾向があります。

日本で頻度の高い病気は、プロピオン酸血症:4.5万人に1人、フェニルケトン尿症:5.3万人に1人、メチルマロン酸血症と中鎖アシル-CoA脱水素酵素 MCAD 欠損症がそれぞれ11万人に1人という頻度でした。日本人には軽症型プロピオン酸血症が多いことがわかりましたが、治療すべきかどうかについてはまだ結論が出ていません。



疾患	計	治療
アミノ酸代謝異常症	72	1:2.7万
①フェニルケトン尿症	57	1:4.3万
②メチルマロン酸血症	1	1:166万
③プロピオン酸血症	3	1:66万
④シトルリン血症1型	6	1:33万
⑤アルギニン血症	2	1:66万
⑥シトルリン血症2型	23	1:4万
有機酸代謝異常症	88	1:2.3万
⑦メチルマロン酸血症	18	1:1万
⑧プロピオン酸血症	43	1:4.5万
⑨イソバチル酸血症	3	1:66万
⑩複合カルニチン欠損症	3	1:66万
⑪肉毒ロシ血症	13	1:5万
⑫シトルリン血症	—	—
⑬シトルリン血症2型	—	—
⑭シトルリン血症3型	—	—
⑮シトルリン血症4型	—	—
⑯シトルリン血症5型	—	—
⑰シトルリン血症6型	—	—
⑱シトルリン血症7型	—	—
⑲シトルリン血症8型	—	—
⑳シトルリン血症9型	—	—
㉑シトルリン血症10型	—	—
㉒シトルリン血症11型	—	—
㉓シトルリン血症12型	—	—
㉔シトルリン血症13型	—	—
㉕シトルリン血症14型	—	—
㉖シトルリン血症15型	—	—
㉗シトルリン血症16型	—	—
㉘シトルリン血症17型	—	—
㉙シトルリン血症18型	—	—
㉚シトルリン血症19型	—	—
㉛シトルリン血症20型	—	—
㉜シトルリン血症21型	—	—
㉝シトルリン血症22型	—	—
㉞シトルリン血症23型	—	—
㉟シトルリン血症24型	—	—
㊱シトルリン血症25型	—	—
㊲シトルリン血症26型	—	—
㊳シトルリン血症27型	—	—
㊴シトルリン血症28型	—	—
㊵シトルリン血症29型	—	—
㊶シトルリン血症30型	—	—
㊷シトルリン血症31型	—	—
㊸シトルリン血症32型	—	—
㊹シトルリン血症33型	—	—
㊺シトルリン血症34型	—	—
㊻シトルリン血症35型	—	—
㊼シトルリン血症36型	—	—
㊽シトルリン血症37型	—	—
㊾シトルリン血症38型	—	—
㊿シトルリン血症39型	—	—
㊿シトルリン血症40型	—	—
㊿シトルリン血症41型	—	—
㊿シトルリン血症42型	—	—
㊿シトルリン血症43型	—	—
㊿シトルリン血症44型	—	—
㊿シトルリン血症45型	—	—
㊿シトルリン血症46型	—	—
㊿シトルリン血症47型	—	—
㊿シトルリン血症48型	—	—
㊿シトルリン血症49型	—	—
㊿シトルリン血症50型	—	—
㊿シトルリン血症51型	—	—
㊿シトルリン血症52型	—	—
㊿シトルリン血症53型	—	—
㊿シトルリン血症54型	—	—
㊿シトルリン血症55型	—	—
㊿シトルリン血症56型	—	—
㊿シトルリン血症57型	—	—
㊿シトルリン血症58型	—	—
㊿シトルリン血症59型	—	—
㊿シトルリン血症60型	—	—
㊿シトルリン血症61型	—	—
㊿シトルリン血症62型	—	—
㊿シトルリン血症63型	—	—
㊿シトルリン血症64型	—	—
㊿シトルリン血症65型	—	—
㊿シトルリン血症66型	—	—
㊿シトルリン血症67型	—	—
㊿シトルリン血症68型	—	—
㊿シトルリン血症69型	—	—
㊿シトルリン血症70型	—	—
㊿シトルリン血症71型	—	—
㊿シトルリン血症72型	—	—
㊿シトルリン血症73型	—	—
㊿シトルリン血症74型	—	—
㊿シトルリン血症75型	—	—
㊿シトルリン血症76型	—	—
㊿シトルリン血症77型	—	—
㊿シトルリン血症78型	—	—
㊿シトルリン血症79型	—	—
㊿シトルリン血症80型	—	—
㊿シトルリン血症81型	—	—
㊿シトルリン血症82型	—	—
㊿シトルリン血症83型	—	—
㊿シトルリン血症84型	—	—
㊿シトルリン血症85型	—	—
㊿シトルリン血症86型	—	—
㊿シトルリン血症87型	—	—
㊿シトルリン血症88型	—	—
㊿シトルリン血症89型	—	—
㊿シトルリン血症90型	—	—
㊿シトルリン血症91型	—	—
㊿シトルリン血症92型	—	—
㊿シトルリン血症93型	—	—
㊿シトルリン血症94型	—	—
㊿シトルリン血症95型	—	—
㊿シトルリン血症96型	—	—
㊿シトルリン血症97型	—	—
㊿シトルリン血症98型	—	—
㊿シトルリン血症99型	—	—
㊿シトルリン血症100型	—	—
㊿シトルリン血症101型	—	—
㊿シトルリン血症102型	—	—
㊿シトルリン血症103型	—	—
㊿シトルリン血症104型	—	—
㊿シトルリン血症105型	—	—
㊿シトルリン血症106型	—	—
㊿シトルリン血症107型	—	—
㊿シトルリン血症108型	—	—
㊿シトルリン血症109型	—	—
㊿シトルリン血症110型	—	—
㊿シトルリン血症111型	—	—
㊿シトルリン血症112型	—	—
㊿シトルリン血症113型	—	—
㊿シトルリン血症114型	—	—
㊿シトルリン血症115型	—	—
㊿シトルリン血症116型	—	—
㊿シトルリン血症117型	—	—
㊿シトルリン血症118型	—	—
㊿シトルリン血症119型	—	—
㊿シトルリン血症120型	—	—
㊿シトルリン血症121型	—	—
㊿シトルリン血症122型	—	—
㊿シトルリン血症123型	—	—
㊿シトルリン血症124型	—	—
㊿シトルリン血症125型	—	—
㊿シトルリン血症126型	—	—
㊿シトルリン血症127型	—	—
㊿シトルリン血症128型	—	—
㊿シトルリン血症129型	—	—
㊿シトルリン血症130型	—	—
㊿シトルリン血症131型	—	—
㊿シトルリン血症132型	—	—
㊿シトルリン血症133型	—	—
㊿シトルリン血症134型	—	—
㊿シトルリン血症135型	—	—
㊿シトルリン血症136型	—	—
㊿シトルリン血症137型	—	—
㊿シトルリン血症138型	—	—
㊿シトルリン血症139型	—	—
㊿シトルリン血症140型	—	—
㊿シトルリン血症141型	—	—
㊿シトルリン血症142型	—	—
㊿シトルリン血症143型	—	—
㊿シトルリン血症144型	—	—
㊿シトルリン血症145型	—	—
㊿シトルリン血症146型	—	—
㊿シトルリン血症147型	—	—
㊿シトルリン血症148型	—	—
㊿シトルリン血症149型	—	—
㊿シトルリン血症150型	—	—
㊿シトルリン血症151型	—	—
㊿シトルリン血症152型	—	—
㊿シトルリン血症153型	—	—
㊿シトルリン血症154型	—	—
㊿シトルリン血症155型	—	—
㊿シトルリン血症156型	—	—
㊿シトルリン血症157型	—	—
㊿シトルリン血症158型	—	—
㊿シトルリン血症159型	—	—
㊿シトルリン血症160型	—	—
㊿シトルリン血症161型	—	—
㊿シトルリン血症162型	—	—
㊿シトルリン血症163型	—	—
㊿シトルリン血症164型	—	—
㊿シトルリン血症165型	—	—
㊿シトルリン血症166型	—	—
㊿シトルリン血症167型	—	—
㊿シトルリン血症168型	—	—
㊿シトルリン血症169型	—	—
㊿シトルリン血症170型	—	—
㊿シトルリン血症171型	—	—
㊿シトルリン血症172型	—	—
㊿シトルリン血症173型	—	—
㊿シトルリン血症174型	—	—
㊿シトルリン血症175型	—	—
㊿シトルリン血症176型	—	—
㊿シトルリン血症177型	—	—
㊿シトルリン血症178型	—	—
㊿シトルリン血症179型	—	—
㊿シトルリン血症180型	—	—
㊿シトルリン血症181型	—	—
㊿シトルリン血症182型	—	—
㊿シトルリン血症183型	—	—
㊿シトルリン血症184型	—	—
㊿シトルリン血症185型	—	—
㊿シトルリン血症186型	—	—
㊿シトルリン血症187型	—	—
㊿シトルリン血症188型	—	—
㊿シトルリン血症189型	—	—
㊿シトルリン血症190型	—	—
㊿シトルリン血症191型	—	—
㊿シトルリン血症192型	—	—
㊿シトルリン血症193型	—	—
㊿シトルリン血症194型	—	—
㊿シトルリン血症195型	—	—
㊿シトルリン血症196型	—	—
㊿シトルリン血症197型	—	—
㊿シトルリン血症198型	—	—
㊿シトルリン血症199型	—	—
㊿シトルリン血症200型	—	—
㊿シトルリン血症201型	—	—
㊿シトルリン血症202型	—	—
㊿シトルリン血症203型	—	—
㊿シトルリン血症204型	—	—
㊿シトルリン血症205型	—	—
㊿シトルリン血症206型	—	—
㊿シトルリン血症207型	—	—
㊿シトルリン血症208型	—	—
㊿シトルリン血症209型	—	—
㊿シトルリン血症210型	—	—
㊿シトルリン血症211型	—	—
㊿シトルリン血症212型	—	—
㊿シトルリン血症213型	—	—
㊿シトルリン血症214型	—	—
㊿シトルリン血症215型	—	—
㊿シトルリン血症216型	—	—
㊿シトルリン血症217型	—	—
㊿シトルリン血症218型	—	—
㊿シトルリン血症219型	—	—
㊿シトルリン血症220型	—	—
㊿シトルリン血症221型	—	—
㊿シトルリン血症222型	—	—
㊿シトルリン血症223型	—	—
㊿シトルリン血症224型	—	—
㊿シトルリン血症225型	—	—
㊿シトルリン血症226型	—	—
㊿シトルリン血症227型	—	—
㊿シトルリン血症228型	—	—
㊿シトルリン血症229型	—	—
㊿シトルリン血症230型	—	—
㊿シトルリン血症231型	—	—
㊿シトルリン血症232型	—	—
㊿シトルリン血症233型	—	—
㊿シトルリン血症234型	—	—
㊿シトルリン血症235型	—	—
㊿シトルリン血症236型	—	—
㊿シトルリン血症237型	—	—
㊿シトルリン血症238型	—	—
㊿シトルリン血症239型	—	—
㊿シトルリン血症240型	—	—
㊿シトルリン血症241型	—	—
㊿シトルリン血症242型	—	—
㊿シトルリン血症243型	—	—
㊿シトルリン血症244型	—	—
㊿シトルリン血症245型	—	—
㊿シトルリン血症246型	—	—
㊿シトルリン血症247型	—	—
㊿シトルリン血症248型	—	—
㊿シトルリン血症249型	—	—
㊿シトルリン血症250型	—	—
㊿シトルリン血症251型	—	—
㊿シトルリン血症252型	—	—
㊿シトルリン血症253型	—	—
㊿シトルリン血症254型	—	—
㊿シトルリン血症255型	—	—
㊿シトルリン血症256型	—	—
㊿シトルリン血症257型	—	—
㊿シトルリン血症258型	—	—
㊿シトルリン血症259型	—	—
㊿シトルリン血症260型	—	—
㊿シトルリン血症261型	—	—
㊿シトルリン血症262型	—	—
㊿シトルリン血症263型	—	—
㊿シトルリン血症264型	—	—
㊿シトルリン血症265型	—	—
㊿シトルリン血症266型	—	—
㊿シトルリン血症267型	—	—
㊿シトルリン血症268型	—	—
㊿シトルリン血症269型	—	—
㊿シトルリン血症270型	—	—
㊿シトルリン血症271型	—	—
㊿シトルリン血症272型	—	—
㊿シトルリン血症273型	—	—
㊿シトルリン血症274型	—	—
㊿シトルリン血症275型	—	

2番目に、患者の長期追跡体制の整備です。現在マススクリーニングは自治体の管理下にあります。このため患者の長期予後が把握できない状態にあるのです。マススクリーニングが社会の役に立っているかどうかを評価するためには、発見された患者の長期追跡体制が必要になります。各自治体では少数でも全国の患者情報を集めれば相当数になりますので、診療状況のチェック、新しい治療法の開発、および患者QOL向上にも役立ちます。

3番目は、カウンセリングの充実です。マススクリーニングでは「偽陽性」が出ると家族を混乱させることがあります。また聞いたことのないような病名の告知によって、家族に過度の精神的ストレスを与えることもあります。遺伝相談の必要なこともあります。カウンセリングのできるスタッフの教育、カウンセラーの関与などが必要となるでしょう。

4番目は、精度管理体制です。タンデムマスは精密分析機器ですから測定値の精度管理はより重要になります。それ以外に、赤ちゃんの検体が適正に検査施設に送られているか、陽性者が医療機関を受診し適正な診療を受けているか、などについても第三者機関によるチェック体制を整備する必要があるでしょう。

5番目に、患者のQOL向上があげられます。患者会との交流を通じて、患者家族の生の声に耳を傾け、行政サービスの向上、治療法の改良に役立てる必要があります。また病気に関する情報提供の場の提供は患者家族を勇気づけることになるでしょう。

6番目に患者の成人後の支援の問題があります。マススクリーニングで発見された小児は成人して職業を持ち、結婚年齢に達する人が多くなっています。しかし現在の制度では、成人後にはふつうの保険診療となり、毎月数万円の自己負担が発生します。通常の病気とちがい生涯にわたって治療を続ける病気が多いので、大変な負担です。成人後も安心して医療を受けられるよう制度を改善する必要があります。

最後に、検査体制の効率化も考える必要があります。つまりマススクリーニングが始まった頃に比べて、少子化が急速に進行し、検査機関当たりの赤ちゃんの数も激減しています。タンデムマスは高価な機器でメンテナンスも費用がかかりますので、1台で多数の検査ができるようにすれば、検査コストも安くなりますし、精度管理の面でも有利になります。

「病気になった人を治療すること」は医療の基本的な考え方です。しかしマススクリーニングは、「病気になってない人を発病させない」という考え方です。小児の病気は「治療よりも予防」の大切な病気が多くあります。知らずに放置されたために、これから歩む長い人生を、心身障害という足かせを背負って生きる小児を減らすという視点が、必要ではないでしょうか。

新生児マススクリーニングの いくつかの課題

1. 診療支援体制（全国ネットワーク）
2. 患者登録・長期追跡体制
3. カウンセリングの充実
4. 精度管理体制の整備
5. 患者QOLの向上
6. 成人後の医療支援
7. 効率的な検査体制

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>