

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種類以上の病気が、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. メーブルシロップ尿症
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ニン尿症
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メーブルシロップ尿症

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

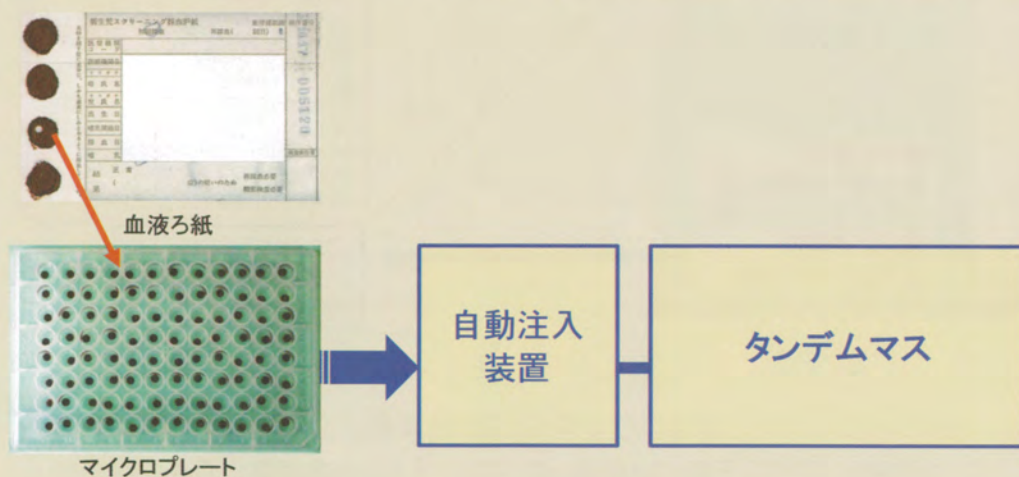
タンデムマスとは、タンデム型質量分析計（タンデム・マスペクトロメーター）の略称です。微量の血液で血中のアミノ酸やアシルカルニチンを高感度分析できます。

※ “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

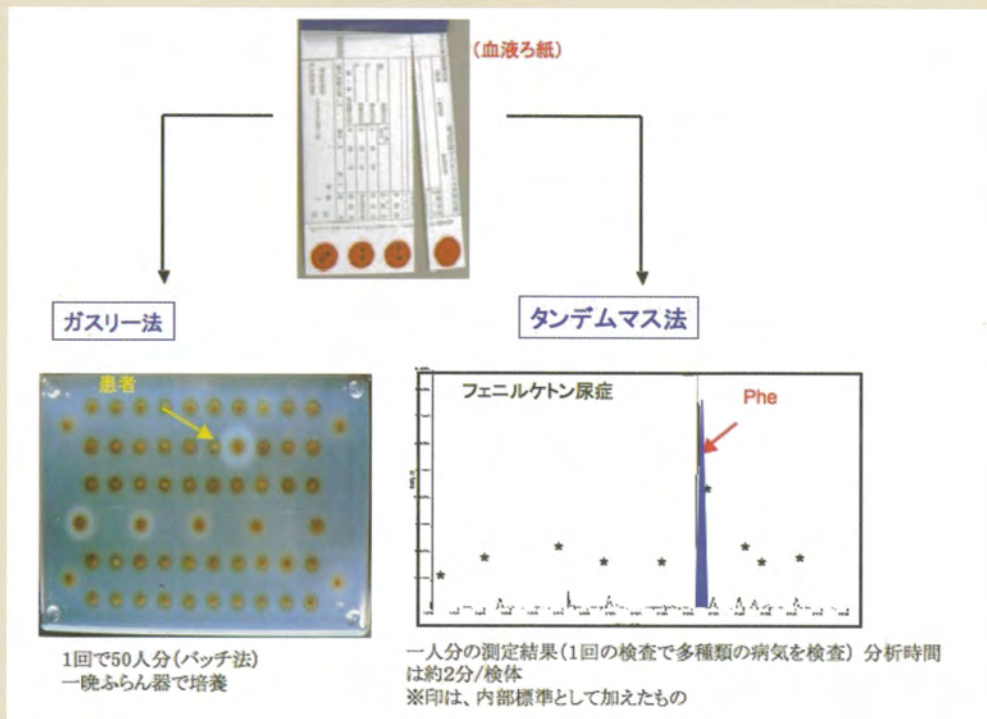
① 何を測定するのか

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。

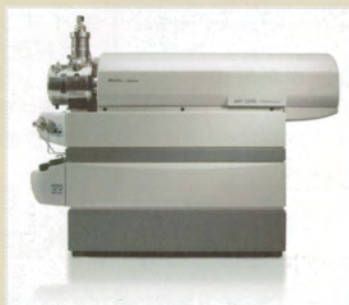
6 タンデムマスの機器

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



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）

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、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
	イソ吉草酸血症	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	