

謝異常症の新生児マスキリーニング4年9ヶ月の経験. 日本先天代謝異常学会雑誌 17: 44-47, 2001

9) K.M. Dipple, Y.-H. Zhang, B.-L. Haung, L.L. McCabe, J. Dallongeville, T. Inokuchi, M. Kimura, H.J. Marx, G.O. Roederer, V. Shin, S. Yamaguchi, I. Yoshida, E.R.B. McCabe. Glycerol kinase deficiency : Evidence for complexity in a single gene disorder. Hum. Genet. 2001 ; 109 : 55-62

10) S. Hirose, K. Hamamoto, I. Yoshida, T. Inokuchi, T. Koga, A. Mitsudome : Late-onset type II glutaric aciduria with massive pericardial effusion associated with severe fatty liver. Acta Paediatr. 2000, 89, 887-888

2. 学会発表

1) Fumimori A, Yoshida I, Inokuchi T, Aoki K, Tashiro K, Inaba M, Matsumoto K, Hirose S, Yoshino M, Kobayashi K, Saheki T, Tanaka M : 2-Hydroxyisovaleric aciduria in patients with citrin deficiency. SSIEM 42st Annual Symposium. 2005.9.6 (Paris, France)

2) Aoki K, Yoshida I, Inokuchi T, Tashiro K, Inaba M, Fumimori A, Matsumoto K, Tanaka M : Retrospective evaluation for neonatal metabolic screening by GC/MS and MS/MS. SSIEM 42st Annual Symposium. 2005.9.6 (Paris, France)

3) Tashiro K, Yoshida I, Inokuchi T, Aoki K, Inaba M, Fumimori A, Matsumoto K, Tanaka M : Ethylmalonic aciduria detected by neonatal metabolic screening. 6th International Congress on Fatty Acid Oxydation. 2005.6.8 (Netherlands)

4) K. Tashiro, I. Yoshida, T. Inokuchi, K. Aoki, M. Inaba, A. Fumimori, K. Matsumoto, C. Hara, M. Tanaka : GC/MS method still has a space for

neonatal metabolic screening.

Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. 2004. 8. 31. (Amsterdam)

5) M. Inaba, I. Yoshida, T. Inokuchi, K. Aoki, K. Tashiro, A. Fumimori, K. Matsumoto, C. Hara, M. Tanaka : Orotic acid and uracil are not good diagnostic markers in neonatal screening for inherited metabolic disease. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. 2004. 8. 31. (Amsterdam)

6) Yoshida I, Inokuchi T, Tashiro K, Aoki K, Jogo M, Kaneko A, Matsumoto K and Tanaka M: Newborn screening by GC/MS in Northern Kyushu, Japan
5th Meeting of the International Society for Neonatal Screening. 2002. 6. 27 (Genova, Italy)

7) Yoshida I, Inokuchi T, Aoki K, Tashiro K, Oishi S, Jogo M, Kaneko A, Matsumoto K and Tanaka M: Newborn screening for inherited metabolic disorders by GC/MS analysis of urine.
The 23rd International Congress of Pediatrics. 2001.9.14 (Beijing, China)

8) Takahiro Inokuchi, Ichiro Yoshida, Kumiko Aoki, Kyoko Tashiro, Satomi Tashiro, Misa Jogo and Masatoshi Tanaka: Neonatal screening for inherited metabolic disorders: evaluation of GC/MS method.
8th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. 2000.9.13 (Cambridge, UK)

分担研究課題：新しい新生児マススクリーニング体制に関する研究

LC/MS におけるムコ多糖症マススクリーニング法開発の現状

研究要旨

ムコ多糖代謝異常症は、細胞外マトリックス成分であるムコ多糖(GAG)の分解酵素異常症であり、発症により GAG が生体内に蓄積する。今回 LC/MS を用いた臨床スクリーニング法を開発することを目的とし、前処理法および分析条件に関する種々の検討を実施した。その結果、1. ターボイオンスプレーによる LC-MS/MS を用い、ヒト血漿・血清中ケラタン、ヘパランおよびデルマトン硫酸の一斉定量が可能となった。2. 本法は必要試料量が 10 μ L と微量であり、さらにコントロールの血清および血漿試料を測定した結果、分析精度も大変優れていた。3. ムコ多糖症患者由来の血漿へ応用した結果、特定の疾病型においてヘパラン硫酸あるいはデルマトン硫酸の高値が示された。以上の結果より、本法は臨床スクリーニングへ十分適用可能であることが示唆された。

研究協力者

小熊 敏弘（第一製薬・副主任研究員）
戸松 俊治（セントルイス大学・助教授）
折居 忠夫（岐阜大学・教授）

A. 研究目的

ムコ多糖代謝異常症は、細胞外マトリックス成分であるムコ多糖(GAG)の分解酵素異常症であり、発症により GAG が生体内に蓄積する。このムコ多糖症の臨床マススクリーニング法に関しては、高感度かつ簡便な定量法は未だ確立されていない。一方、現在まで LC/MS/MS を用いた GAG 分析研究¹⁻³⁾が展開されているものの、応用範囲として高濃度に GAG が存在する組織中 GAG の分析という段階に留まっている。今回、ムコ多糖症マススクリーニング法を開発する目的で、今までに得られた分析知見を再検証し、LC/MS/MS による血清、血漿中 GAG の高感度分析法の検討を行なった。

B. 研究方法

1. 試験材料

1.1. 装置

三連四重極型質量分析計 API4000 (Applied Biosystems Inc.)、高速液体クロマトグラフ HP1100 system (Agilent Technology Inc.)。

1.2. 標準二糖

ウシ角膜由来 Keratan sulfate、 Δ DiHS-OS、 Δ DiHS-6S、 Δ DiHS-NS (Unsaturated Heparan/Heparin-disaccharide H kit)、コンドロシン。以上、生化学工業より購入。

2. 実験

ケラタン硫酸 (KS)、ヘパラン硫酸 (HS) およびデルマトン硫酸 (DS) の定量に関し、各 GAG をケラターゼ II、ヘパリチナーゼ、コンドロイチナーゼ B (全て生化学工業より購入) によりそれぞれ二糖レベルまで酵素消化した後に、LC/MS/MS へ注入し分析した。質量分析計はプローブ温度 650°C、イオン化法 ターボイオンスプレー、MS 検出 負イオンモード、MRM 検出イオンは以下の通り選択した。Gal β ¹⁻³GlcNAc (6S); m/z462.1-m/z97.0、Gal (6S) β ¹⁻³GlcNAc (6S); m/z462.1-m/z97.0、 Δ DiHS-OS; m/z 378.1-m/z

174.9、 Δ DiHS-NS; m/z 416.0-m/z 137.9、 Δ DiHS-6S;m/z458.2-m/z97.1、I.S.(コンドロシン);m/z354.0-m/z113.0。

C. 研究結果

1. コントロール血清の分析

本定量法における、KS および HS 由来の二糖レベルの定量限界濃度は Gal β ¹⁻³GlcNAc (6S);140ng/mL、Gal (6S) β ¹⁻³GlcNAc (6S); 58ng/mL、 Δ DiHS-0S;10 ng/mL、 Δ DiHS-NS;5 ng/mL、 Δ DiHS-6S;10 ng/mL であり、コントロール血清を分析する上で十分な感度を有していた。精度について調べるため、三種類のコントロール血清試料を繰り返し 5 回、各 3 日間にわたり測定した結果、CV は 16%未満であり、本法は分析精度も優れていることが示された。

2. ムコ多糖症患者由来血漿の分析

ムコ多糖症 II 型の血漿を分析した結果、コントロールと比較して、 Δ DiHS-0S、 Δ DiHS-NS および Δ DiHS-6S のピーク面積の増大が示された。この結果より II 型の血漿において HS および DS が高レベルで存在することが示唆された。

またムコ多糖症 VI 型の血漿を分析した結果、コントロールと比較して、 Δ DiHS-6S のピーク面積の増大が示された。この結果は VI 型の血漿において DS が高レベルで存在することを示唆している。

D. 考察

今まで GAG 由来の二糖を分析する場合、HPLC あるいは LC/MS/MS を用いることで、高レベルで存在する組織や血漿および尿中コンドロイチン硫酸の分析は可能であった。しかし血清あるいは血漿中における KS、HS および DS は、その存在は確認されていたものの、各 GAG 由来の二糖分析のための化学的分析法がなく、定量性に優れた分析法の開発が切望されていた。

本 LC/MS/MS 法は、血清中の濃度測定において優れた分析精度を有しており、必要な試料量

も 10 μ L と微量でありルーチン濃度測定にも適した分析法である。また高感度であるため、血液ろ紙へも適用可能であると考えられる。

一方、ムコ多糖症は疾病型により欠損酵素が異なるため、主要蓄積物質の GAG にも違いがある。本法は KS、HS および DS レベルを同時に測定できることから、各疾病型の判別にも非常に有用であると思われる。

E. 結論

LC/MS/MSによりヒト血清および血漿中における KS、HS および DS の一斉定量が可能であり、本法はムコ多糖症マススクリーニング法へ適用可能であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) T. Oguma, H. Toyoda, T. Toida and T. Imanari: Analytical method of chondroitin/dermatan sulfates using high performance liquid chromatography/turbo ionspray ionization mass spectrometry: application to analyses of the tumor tissue sections on glass slides. Biomed. Chromatogr. 15, 356-62 (2001).

2) T. Oguma, H. Toyoda, T. Toida and T. Imanari: Analytical method of heparan sulfates using high-performance liquid chromatography turbo-ionspray ionization tandem mass spectrometry. J. Chromatogr. 754, 153-9 (2001).

3) T. Oguma, H. Toyoda, T. Toida and T. Imanari: Analytical method for keratan sulfates by high-performance liquid chromatography/turbo-ionspray ionization tandem mass spectrometry. Anal. Biochem. 290, 68-73 (2001).

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況
出願検討中。

分担研究課題：新しい新生児マススクリーニング体制に関する研究

遺伝子解析によるムコ多糖症の発症前診断について

研究要旨

マススクリーニングの目的のひとつは、早期診断・発症前診断により治療効果を高めることにある。ムコ多糖症は、1型、2型、6型において酵素製剤が開発された。また、造血幹細胞移植や将来的には遺伝子治療も実現する可能性が高く、今後早期診断が重要になる疾患のひとつである。われわれは、ムコ多糖症の系統的遺伝子診断法を確立し、その臨床的有用性、とくに発症前診断としての重要性について検討した。

研究協力者

奥山 虎之（国立成育医療センター・遺伝診療科）
折居 忠夫（中部学院大学）

A. 研究目的

マススクリーニングの対象疾患の条件のひとつは、早期発見により有効な治療・予防が可能な疾患ということである。ムコ多糖症（MPS）は、ライソゾーム病のなかでは、比較的頻度が高い疾患群である。また、欧米で1型、2型、6型において酵素製剤が開発され、近い将来わが国でも使用可能になると予想される。また、一部の病型では、造血幹細胞移植が有効であり、遺伝子治療も開発されている。しかし、これらの根治的治療法に共通する特徴は、早期あるいは発症前から治療開始が望ましいということである。上記を考慮し、本研究では、ムコ多糖症の遺伝子診断を実施し、その成果からムコ多糖症に対するマススクリーニングの有用性を検討する。

B. 研究方法

（1）ムコ多糖症の遺伝子解析

1型、2型、6型の責任遺伝子であるイズロニダーゼ、イズロネートサルファターゼ、アシルサルファターゼB遺伝子の各エキソンとその周囲をPCRで増幅し、ダイレクトシーケンシング法で塩基配列を決定した。

（倫理面への配慮）遺伝子検査は、国立成育医療センター遺伝子検査実施規定に準拠して行った。この実施規程は、遺伝学的検査に関するガイドライン（遺伝医療関連10学会による）および個人情報保護法案に付随する「医療・介護関係事業者における個人情報の適正な取り扱いのためのガイドライン」を参考に規定されている。内容は、検査前カウンセリングのなかで、検査の目的の明確化、プライバシー保護のための匿名化、および代諾で検査をする場合の妥当性について

カウンセラーに説明し同意を得ること、および、臨床遺伝医療の経験豊富な臨床遺伝専門医が検査前後のカウンセリングを担当することである。

C. 研究結果

1. ムコ多糖症1型

3家系について解析した。症例1は、イントロン4とエクソン5の接合部の点変異がヘテロで、認めた。症例2は、エクソン6の5塩基挿入によるフレームシフトとエクソン7のナンセンス変異の複合ヘテロ接合体、症例3は、症例2と同様のエクソン6の5塩基挿入をヘテロで認めた。症例1および3では、他方の変異は検出できなかった。

2. ムコ多糖症2型

12家系を解析し、ミスセンス変異7例、挿入変異2例、ナンセンス変異1例を認めた。そのた、偽遺伝子との相同組みかえが1例とIDS遺伝子全長にまたがる完全欠失を1例認めた。

2. ムコ多糖症6型

2家系を解析。症例1は、いとこ結婚で、エクソン1のミスセンス変異のホモ接合体、症例2は、エクソン5に異なった2つのナンセンス変異からなる複合ヘテロ接合体であった。

D. 考察

ムコ多糖症は、病型によっては酵素補充療法や造血幹細胞移植が有用である。上記の治療は早期（あるいは発症前）に行うことにより、高い治療効果が期待できる。遺伝子診断は、早期の発症前患者に対しても確実な診断が可能であり、その臨床的意義は大きい。

しかし、遺伝子診断の対象は、リスクのある家系に限られるため、家族歴でリスクのない家系や発症者の死亡等により遺伝情報が得られないケースでは、事実上解析できない。しかも、ムコ多糖症には、遺伝子変異のホットスポットがないため、

遺伝子全長の検索が必要になるため、検査の費用は高く、手技も簡便ではない。今回の検討でも、技術的な限界により解析できないケースを認めた。

E. 結論

以上の検討から、日本で発症するすべてのムコ多糖症症例の発症前診断を確実に行うためには、マスキリーニングを実施することが必要であり、その臨床的ニーズは高いと結論した。

F. 研究発表

Fukuhara Y, Li XK, Kitazawa Y, Inagaki M, Matsuoka K, Kosuga M, Kosaki R, Shimazaki T, Endo H, Umezawa A, Okano H, Takahashi T, Okuyama T. Histopathological and Behavioral Improvement of Murine Mucopolysaccharidosis Type VII by Intracerebral Transplantation of Neural Stem Cells.

Molecular Therapy (in press)

Kosaki K, Udaka T, Okuyama T DHPLC in clinical molecular diagnostic services. Mol Genet Metab. 2005;86:117-123. Review.

G. 知的財産権の出願・登録

本年度は特に予定していない。

分担研究課題：新しい新生児マス・スクリーニング体制に関する研究

ムコ多糖症の治療と血中・尿中のムコ多糖の変化について

研究要旨

現在行われているムコ多糖症の治療には、骨髄移植と酵素補充とがある。共に、身体所見への効果および尿中、血中のムコ多糖の減少が認められる。無治療および治療を受けているムコ多糖症患者について、尿中のムコ多糖量（総ウロン酸量）とデルマタン硫酸の占める割合および血中のヘパラン硫酸の量を測定した。ムコ多糖症 I および II 型の尿中ウロン酸量は $200\sim 300\ \mu\text{g}/\text{mg Cr}$ で、デルマタン硫酸の占める割合は $40\sim 60\%$ であるが、治療後では前者は $50\ \mu\text{g}/\text{mg Cr}$ 前後（正常： $< 50\ \mu\text{g}/\text{mg Cr}$ ）、後者は 30% 前後（正常：検出されず）となった。血中のヘパラン硫酸は、I 型では $20\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 前後であるのに対し、II 型では $50\sim 100\ \mu\text{g}/\text{ml}$ と高値を示し、治療により共に $10\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 未満となった（正常値：15歳未満小児 $2.37\pm 1.31\ \mu\text{g}/\text{ml}$ ）。これらのムコ多糖の変化は、酵素補充は骨髄移植よりすみやかに認められた。

研究協力者

田中あけみ

（大阪市立大学大学院医学研究科・助教授）

坂口知子（同 技術職員）

森田麻子（同 技術職員）

澤田 智（同 大学院生）

清 1 検体、II 型患者血清 5 検体。骨髄移植後ムコ多糖症 II 型患者尿 4 検体、骨髄移植後ムコ多糖症 II 型患者血清 3 検体、酵素治療中 I 型患者血清 1 検体、II 型患者血清 1 検体。正常コントロール血清小児（15歳以下、代謝異常症チェック依頼検体）24 検体、成人（20～21歳、ボランティア）6 検体。

尿中ムコ多糖：尿検体について、ムコ多糖を抽出してカルバゾール硫酸法にて総ウロン酸量を測定し、セルロースアセテート膜にて電気泳動を行った。これをデンストメトリーによりムコ多糖の各分画の割合を求めた。

血清中ヘパラン硫酸：血清中ヘパラン硫酸は、ケラタン硫酸 ELSA キット（生化学工業）を用いて手引書に従い測定した。

A. 研究目的

ムコ多糖症の治療法として、現在、骨髄移植と酵素補充とがある。種々の臨床上の効果が報告されているが、生化学的には尿中グリコサミノグリカン総量が測定されているのみである。臨床上の効果とともに変化する生化学的指標について検討した。

B. 研究対象と方法

対象：無治療および治療前ムコ多糖症 I 型患者尿 2 検体、II 型患者尿 21 検体。無治療および治療前ムコ多糖症 I 型患者血

C. 研究結果

尿中ムコ多糖：無治療および治療前のムコ多糖症 I および II 型の尿中総ウロン

酸量は 200~300 $\mu\text{g}/\text{mg Cr}$ で、デルマタン硫酸の占める割合は 40~60%であった。II 型 21 名では、 $48.2 \pm 9.8\%$ であった。正常尿では総ウロン酸量は 50 $\mu\text{g}/\text{mg Cr}$ 未満、デルマタン硫酸は検出されなかった。骨髄移植後および酵素治療中のムコ多糖症 I および II 型患者では、総ウロン酸量は 50 $\mu\text{g}/\text{mg Cr}$ 前後、デルマタン硫酸の占める割合は 30%前後であった。II 型 4 名では $29.8 \pm 2.1\%$ であった。

血清中ヘパラン硫酸：無治療および治療前の 1 名の I 型患者で 16.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、II 型の 4 名では $75.7 \pm 29.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。正常小児 (15 歳未満) では $2.37 \pm 1.31 \mu\text{g}/\text{ml}$ (n=24)、正常成人では $3.07 \pm 1.10 \mu\text{g}/\text{ml}$ (n=6) であった。骨髄移植後および酵素治療中の 4 名の II 型患者では $4.48 \pm 2.46 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

D. 考察

酵素治療は、治療開始 1 ヶ月ほどで、肝臓、脾臓の縮小、皮膚の肥厚や閉塞性呼吸障害の改善などが認められる。骨髄移植では、これらの効果を見るのにおよそ 1 年近くを要する。これはドナーの細胞が生着して細胞数が増え、骨髄細胞が各臓器に浸潤して効果を発揮するのに相当な時間を要するのに対し、酵素治療薬では投与後速やかに各臓器に酵素が分布することができるためであろうと推測される。ムコ多糖の変化も、酵素治療患者では骨髄移植患者より速く認められた。尿中、血中のムコ多糖の変化を見ることは、治療効果のひとつの指標となると思われた。

E. 参考文献

Tomatsu s. et al. Heparan sulfate levels in mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses. J Inherit Metab Dis 28: 743-757, 2005.

分担研究課題：新しい新生児マススクリーニング体制に関する研究

ムコ多糖症が疑われる症例の依頼検体の検索について ～過去 3 年間(平成 15-17 年)SRLで実施した～

研究要旨

約 35 ヶ月間で、56 例のムコ多糖症を診断したが、このうち、酵素診断できたのは 52 名で、I 型が 7 例、II 型は 31 例、III 型が 5 例、IVA 型が 6 例、IVB 型が 1 例、VI 型が 2 例であった。他の 4 例は II または I 型と考えている。依頼検体中ムコ多糖症は約 24%であった。骨髄移植後のフォロー依頼は 19 例で継続的に実施している。I-cell 病、Gm1-ガングリオシドーシス、骨系統疾患も数例あり、保因者検索の依頼も数件あった。岐阜大学小児科で過去 2000 年まで約 20 年間に酵素診断したムコ多糖症の総数は 385 例で I 型が 51 例、II 型は 205 例、III 型が 75 例、IVA 型が 44 例、VI 型が 4 例、VII 型が 6 例であったが、両者を比較すると、やはり、II 型が最も多く 55%を占めた。また、また 1 年間のムコ多糖症の診断数も過去と類似しており、興味ある結果である。

研究協力者

折居忠夫、折居恒治、鈴木康之
(岐阜大学小児科)
田部美穂、藤田 薫
(SRL医科学分析センター)

呼吸循環障害、角膜混濁、難聴などを生ずる。知的障害は MPS I 型 (Hurler 病)、MPS II 型 (Hunter 病)の重症型の重症型、MPS III 型 (Sanfilippo 病)の全亜型、MPS VII 型の一部に特徴的で、それ以外の MPS の亜型では知能は正常に保たれる。MPS IX 型を除き、ムコ多糖尿を伴うことが特徴である。

A. 研究目的

ムコ多糖症はグリコサミノグリカン(酸性ムコ多糖、ムコ多糖ともいう)を分解するリソゾーム酵素(5種類のグリコシダーゼ、5種類のスルファターゼ、1種類のトランスフェラーゼ)の欠損あるいは活性の低下症である。その結果、デルマタン硫酸、ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸、コンドロイチン硫酸あるいはヒアルロナンの分解が単独または複数阻害され、全身組織の細胞内リソゾームに不完全に分解されたムコ多糖の断片が蓄積し、機能障害を引き起こす常染色体劣性遺伝(MPS IIのみはX染色体劣性遺伝)性の退行性疾患である。臨床的には、蓄積するムコ多糖の種類、程度、部位によって様々な徴候を呈する、主な徴候として、特有な顔つき、ごつい体つき、多毛症、軟骨内骨化障害、関節の運動制限、肝脾腫、

著者らは 2000 年までの過去約 20 年間に 423 例をムコ多糖症と診断したが、そのうち、酵素診断できたのは 385 例であった。そのうち、約 53%が MPS II 型であった。また、診断時年齢は 1 歳未満が 17 例(4%)、1~2 歳未満は 31 例(7%)であった。2 歳未満で診断できたのは僅か 11%で、且つ、1 歳未満児で診断された症例の大部分はムコ多糖症の兄や姉のいる弟妹であった。

一方、ムコ多糖症の治療については、現在、MPS I 型、MPS II 型および MPS VI 型について、酵素補充療法が実施または治験中であり、新生児期にマススクリーニング可能な診断法の開発が待たれるが、未だ実用化されておらず、臨床医が本症を疑って検査を依頼されない限り、確定診断は困難である。岐阜大学では長年、ムコ多糖症の

診断にたずさわってきた研究者が 2002 年に退職したため、S R L に診断システムを委譲し、2003 年 2 月より、業務を開始し、著者の 1 人である折居がコンサルタントとして、最終診断に関わっている。近い将来、新生児期のマススクリーニング可能な診断法の開発がなされ、実施されるまで、この事業を継続していきたいと考えている。

B. 研究方法

1) 依頼検体の解析

臨床的にムコ多糖症が疑われた場合、あらかじめ医療機関に配布されているムコ多糖症尿スクリーニング検査、酵素測定依頼用臨床・検査所見記入用紙(折居先生判定資料)に氏名、性別、生年月日、臨床診断名 提出医、施設名、科名、連絡先、骨髄移植の有無(年月日、幹細胞ソース、生着の有無など)、臨床・検査所見、その他の所見欄に記入し、検体と共に、S R L へ発送する。

2) 尿中ウロン酸の定量および電気泳動による各種ムコ多糖の分画比率の測定

教室の黄光前らの方法によった^{1,2)}。

3) 各種酵素活性測定法

酵素の基質は合成基質である各種 4-methylumbelliferyl 誘導体を用いて常法により白血球の酵素活性を測定した。

C. 研究結果

2003 年 2 月から約 35 ヶ月間で、56 例のムコ多糖症を診断したが、このうち、酵素診断できたのは 52 名で、I 型が 7 例、II 型は 31 例、III 型が 5 例(A 型 1 名、B 型 4 名)、IVA 型が 6 例、IVB 型が 1 例、VI 型が 2 例であった。他の 4 例は II または I 型と考えている。依頼検体中ムコ多糖症は約 24%であった。骨髄移植後のフォロー依頼は 19 例で継続的に実施している。I-cell 病、Gm1-ガングリオシドーシス、骨系統疾患も数例あり、保因者検索の依頼も数件あった。

D. 考察

岐阜大学小児科で過去 2000 年まで約 20 年間に酵素診断したムコ多糖症の総数は 385 例で I 型が 51 例、II 型は 205 例、III 型が 75 例、IVA 型が 44 例、VI 型が 4 例、VII 型が 6 例であった。II 型は約 53%であったが、今回の検索ではやはり、II 型が最も多く 55%を占めた。また、1 年間のムコ多糖症の診断数も過去と類似していた。

本邦では酵素診断されたムコ多糖症のうち、II 型が全体の 50%以上を占める報告は国外では報告されていない。本邦で多い理由については、不明であり、今後の課題である。

E. 参考文献

- 1) Kuang-Chien Huang, Kazuko Sukegawa and Tadao Orii: Glycosaminoglycan excretion in random samples of urine. *Clin Chim Acta* 151: 141-146, 1985
- 2) Kuang-Chien Huang, Kazuko Sukegawa and Tadao Orii: Screening test for urinary glycosaminoglycans and differentiation of various mucopolysaccharidoses. *Clin Chim Acta* 151: 127-156, 1985
- 3) 折居忠夫: ムコ多糖症の診断と治療 S R L 宝函 27: 117-126, 2003

分担研究課題：新しい新生児マススクリーニング体制に関する研究

血液濾紙の研究・技術開発への転用に関する検討
－ 英国の方策の分析 －

研究要旨

我が国でも新生児マススクリーニング(MS)に使用される血液濾紙(Blood Spot; BS)の転用が議論されている。その参考として英国で public comment を求める目的で2005年に策定された“The storage and use of newborn babies’ blood spot cards: a public consultation”の要旨を紹介する。その骨子は、1. 現行のMSの対象疾患およびBSの保存期間(5年)、潜在的なBSの使用目的、関連する法的基盤に関する説明、2. 9項目に対する可否(強く賛成ー強く反対の5段階)および意見を問う。3. 回答者の背景要因(氏名、個人か、組織の代表かその他)からなる。我が国で同様の調査を行うとすれば、本資料に示された要点は我が国でも共通でありその骨子はそのまま採用できると思われる。いっぽう、1. についてはさらなる説明の補足が必要と考えられる。

研究協力者

芳野 信 (久留米大学小児科・教授)

渡邊順子 (久留米大学小児科・講師)

A. 研究目的

新生児マススクリーニング(MS)に使用される血液濾紙(Blood Spot; BS)の本来の目的(現行のMS検査)以外の目的に転用する(以下“目的外使用”と呼ぶ)のに必要な手続きにつき検討されている。その参考資料として英国での目的外使用に関する public comment を求めるアンケート調査内容につき分析すること。

B. 研究方法

対象は英国の Social Science Research Unit, Institute of Education (London University)が開発した調査プロトコル”The storage and use of newborn babies’ blood spot cards: a public consultation”(Oliver S, Stewart R, Hargreaves K, Dezateux C.)である(以下、“PC 2005”)と呼ぶ。

倫理面への配慮：該当せず

C. 研究結果

本調査は、1. 現行のMSの対象疾患およびBSの保存期間(5年)、潜在的なBSの使用目的、関連す

る法的基盤に関する説明、2. 9つの質問に対する可否(強く同意、同意、同意もしなければ反対でもない、反対、強く反対の5段階)または意見を問う、3. 回答者の背景要因(氏名、個人か、組織の代表かその他)からなる。

これらのうち、2. の内容は、以下の目的のためにBS使用を認めるかどうかの質問である。Q1. 現行のMSプログラムのモニターおよび改善、Q2. 個人とその家族の利益のため、Q3. 一般人口集団の健康モニター、Q4. 健康問題の研究、Q5. 新規のMSの装置や検査法の開発、Q6. 研究や公衆衛生モニタリングの他の情報とリンクさせたいうで使用する、Q7. 法医学的目的、Q8. 研究や公衆衛生モニタリング目的で残余BSをすべて使用してしまう、Q9. BSバンクの管理運営にpublicの参加の必要性があるか、その方法。

D. 考察

PC 2006 で採用されている項目は我が国でも共通の問題点であるため、この調査プロトコルは我が国での目的外使用の基準策定にあたり有益な資料と考えられる。ただし、Q6. 7については法制度の違いもあり我が国独自の議論が必要であろう。

いわゆる目的外使用も、a. 現行のMS検査の精度管理や検査方法の改良など、現行のMS検査に直結し

た研究を目的とする場合や実用化、導入がほぼ決定的な検査項目または方法の試験運用を目的とする場合と、b. MS とは全く関係がない研究への転用の場合の二通りがある。前者については既に、個別の施設や学会の倫理委員会などの承認を得るという形で導入されている実績がある（たとえばタンデムマスによる MS のパイロット研究など）。いっぽう後者は少なくとも筆者は承認を受け実用に供されたという事例を知らない。従って、今後我が国で目的外使用の検討をするにあたり、両者を平行して検討するか、個別に検討とするのが現実的かの議論も必要であろう。

E. 結論

PC 2005 が指摘している BS の目的外使用に関する問題点は我が国のそれと多くは共通であるため、PC2006 は我が国での基準策定に参考となる。しかし、法制度の違いなどを考慮し、一部は我が国固有の方策を立案する必要がある。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

片山幸樹、渡辺順子、中島正幸、田崎隆二、梅橋豊蔵、K-J Hsiao、芳野 信：ボイトラーテストでの蛍光欠如が契機となり診断されたグルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症の男児例 日本マス・スクリーニング学会誌 2005；15：41-44.

2. 学会発表

芳野 信、吉田一郎、猪口隆洋：糖原病 Ia 型患者における尿中 3-methylglutaconate とロイシン異化産物、ケトン体、脂肪酸代謝産物およびクエン酸回路関連代謝産物等との相関 第 30 回日本医用マス・スペクトル学会年会 2005.9.8-9.9 (大阪)

岡田純一郎、渡辺順子、平居裕子、神戸太郎、廣瀬彰子、藤野 浩、前野泰樹、芳野 信：栄養療法にて急性期治療を行ったメープルシロップ尿症の 1 例 第 33 回日本マス・スクリーニング学会 第 28 回技術部会 2005.10.7-10.8 (久留米)

Fumimori A, Yoshida I, Inokuchi T, Aoki K, Tashiro K, Inaba M, Matsumoto K, Hirose S, Yoshino M, Kobayashi K, Saheki T, Tanaka M: 2-Hydroxyisovaleric aciduria in patients with citrin deficiency. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism 42nd Annual symposium 2005.9.6-9 (Paris)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

分担研究課題：新しい新生児マススクリーニング体制に関する研究

タンデムマス質量分析計による新生児マス・スクリーニング
—宮城県におけるパイロットスタディの報告—

研究要旨

平成 17 年度より宮城県内 48 の分娩施設の協力を得てタンデムマススクリーニング試験研究を実施した。平成 17 年 4 月より平成 18 年 1 月までの約 10 ヶ月間に 9930 名が受検し、受検率は 63%であった。再採血依頼は 0.52% (52 名)、その内精密検査が行われたのは 5 名であった。5 名のうち 2 名は正常と判明したが、残り 3 名は 3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ欠損症、軽症型プロピオン酸血症、一過性メチルマロン酸血症と診断した。3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ欠損症患者は初診時既に高アンモニア血症、低カルニチン血症を呈していたが、ロイシン制限食、カルニチン投与で正常化した。タンデムマススクリーニングは有機酸、脂肪酸代謝異常症の早期発見、治療に有用であることが明らかになった。今後、精密検査、確定診断、治療のシステムを構築し、我が国でも全国レベルでタンデムマススクリーニングが実施される事が望まれる。

研究協力者

大浦敏博、坂本 修 (東北大学小児病態学)
斉藤郁磨、名古屋裕子、一條敦子、針生敬子、山本俊夫、遠藤善宏、白石廣行 (宮城県公衆衛生協会)
小林弘典、遠藤 充、長谷川有紀、山口清次 (島根大学小児科)

A. 研究目的

タンデムマス質量分析計による新生児スクリーニングの有効性が欧米を中心に報告されている。今回わが国におけるタンデムマススクリーニングの有用性を検討する目的で、2005 年 4 月より宮城県でパイロットスタディを開始した。このパイロットスタディにより、精密検査システム、対象疾患の頻度、早期治療の効果などを検討することを目的とする。

B. 研究方法

平成 16 年 7 月 26 日に開催された先天性代謝異常検査事業連絡会議において、使用済みろ紙血を用いたタンデムマススクリーニング試験研究の実施が承認された。平成 17 年 2 月、宮城県内の 73 分娩施設宛てに試験研究への協力依頼の文書を発送。4 月に承諾の得られた 48 施設へ保護者への説明文書、同意書を発送した。

(倫理面への配慮)

保護者への説明は分娩施設の医師により行われた。同意を取るに際しては、その目的、方法および異常が出たときの対応、予想される効果、危険性とそれに対する対処法、個人情報の保護、検査費用、自由意志で撤回も可能でありそれによる不利益の無いことなどについて説明した。

書面で同意を得た検体は検査施設で分別され、従来の 6 項目のスクリーニング検査終了後、残りのろ紙血を週に 1 回島根大学小児科に発送し、タンデムマス質量分析計によるスクリーニングを行

った。結果は島根大学より研究協力者の大浦に E-mail で連絡された。陽性検体が出た場合、大浦から直接分娩施設の担当者に連絡し、再採血、精検依頼を行った。

C. 研究結果

平成 17 年 4 月より平成 18 年 1 月の間にタンデムマススクリーニングを受検した新生児の数は 9930 名であった。同期間の初回受付数は 15668 名であり、その受検率は 63%であった。再採血が行われたのは 52 名 (0.52%) であった。疑陽性例が多かったのは C0 低値の 12 件、C8、C10 高値の 10 件であった。再検でも異常値を認め精密検査が行われたのは 5 名であり、内 1 名は即精検となった。精密検査を行った 5 例のうち 2 名は正常であったが、残り 3 名は 3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ欠損症、軽症型プロピオン酸血症、一過性メチルマロン酸血症と診断した。以下症例の臨床経過について報告する。

症例 1 : 3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ欠損症

家族歴に特記すべきこと無し、第 1 子。妊娠 38 週、3424g、吸引分娩にて出生。母乳栄養。タンデムマススクリーニングにて C5-OH 12.1 (基準値 1.0 以下) と著増していたため即精検依頼となった。日齢 32 で初診、黄疸無く、肝は肋骨下 1cm 触知。生化学的検査所見では pH 7.434、PCO₂ 42、HCO₃ 19.9、BE -4、アンモニア (食後) 221 μ g/dl、血糖 129mg/dl、血中ケトン体 0.1mmol/l と高アンモニア血症を認めたが理学的には特記すべき所見は認めなかった。血中アミノ酸分析ではロイシンが 4.83mg/dl と上昇、血中カルニチン分画では遊離カルニチン 5.6、アシルカルニチン 7.7 μ mol/l と著明な減少を認めた。尿中有機酸分析では 3-ヒドロキシイソバレリン酸、2-メチルクロトニルグリシンの大量排泄が確認され 3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ欠損症と診断した。また、非ケトン性ジカルボン酸尿症の所見も得られた。ロイシン除去ミルク (200-250ml/日) とカルニチ

ン投与 (300mg/日) を開始したところ、アンモニアは正常化、ジカルボン酸尿も消失した。現在 4 ヶ月であるが発育発達は正常である。

症例 2 : 軽症型プロピオン酸血症

家族歴に特記すべき事なし、第 2 子。妊娠 39 週、3120g、吸引分娩にて出生。人工栄養。タンデムマススクリーニングにて C3 の上昇を指摘され、再採血にても C3 4.62、C3/C2 0.24 と高値であったため精密検査となる。日齢 88 に初診、理学的所見、生化学的諸検査は全て正常。尿有機酸分析では 3-ヒドロキシプロピオン酸、メチルクエン酸の軽度排泄が確認された。末梢白血球を用いたプロピオニル CoA カルボキシラーゼ活性測定では 10.5pmolMMCoA/min/10⁶ cell (対照 43.4 \pm 16.9) と正常対照の約 25%の活性を認めた。遺伝子解析では PCCA 遺伝子に W599L 変異をホモ接合体に有していた。軽症型のプロピオン酸血症と診断し無治療で経過観察中である。

症例 3 : 一過性メチルマロン酸血症

家族歴に特記すべき事なし、第 1 子。妊娠 38 週、2804g、吸引分娩にて出生。母乳栄養。タンデムマス分析で C3/C2 高値を指摘され、再検でも C3/C2 0.26、C3/C16 5.87 と高値であったため、精密検査となる。日齢 49 に初診、理学的所見、血液生化学検査に特記すべき事なく、血中ビタミン B12 濃度は 306pg/ml (正常 233-914) と正常であった。日齢 49 の尿中有機酸分析ではメチルマロン酸、メチルクエン酸の軽度排泄増加を認めたが、日齢 77 ではいずれも正常となり一過性の排泄増加と考えられた。現在無治療で経過観察中である。

D. 考察

平成 17 年度より日本産婦人科医会宮城県支部の協力を得てタンデムマススクリーニングを実施する事が出来た。約 10 ヶ月間に 9930 名が受検し受検率は 63%であった。再採血依頼は 52 名 (0.52%) であったがカットオフ値の見直しや複数の analyte を分析することで下げる事は可能あ

ると考えられる。

3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ欠損症は稀なロイシンの代謝異常症であり、タンデムマススクリーニングで発見されたのは我が国では初めてである。臨床的には①新生児期より重篤な神経症状を呈するもの、②急性疾患罹患時に急性脳症類似の症状で発症するもの、③無症状であるものなど様々であり、発症には環境要因が大きく関わっていると考えられている。患児は初診時（日齢 32）すでに高アンモニア血症、低カルニチン血症を呈していたが、ロイシン制限食、カルニチン投与にて正常化した。今後急性疾患罹患時に代謝性アシドーシス、低血糖など急性脳症様症状を発症する危険性があり、早めに高張糖液の補液を行うなどの注意深いフォローが必要である。

9930 名のタンデムマススクリーニング検査で 3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ欠損症と軽症型プロピオン酸血症の 2 名の有機酸代謝異常症を発見出来たのは大きな成果であった。タンデムマススクリーニングは従来のアミノ酸代謝異常症に加え、有機酸血症、脂肪酸代謝異常症の発症前診断に有用であり、患児の予後を大幅に改善する事が期待される。今後、試験研究を積み重ね、陽性者の精密検査、確定診断、治療の体制を確立し、全国的な導入を目指す必要がある。

E. 結論

タンデムマススクリーニングは有機酸、脂肪酸代謝異常症の早期発見に有用であり、患児の予後を大幅に改善することが期待される。我が国でも早急の導入が期待される。

謝辞：タンデムマススクリーニング実施にご協力頂きました日本産婦人科医会宮城県支部の先生方、プロピオニル CoA カルボキシラーゼ活性を測定して頂いた但馬 剛（広島大学小児科）に深謝

申し上げます。

F. 研究発表

1. 論文発表

Momoko Hachisu, Yoichiro Oda, Masahiro Goto, Keiko Kobayashi, Takeyori Saheki, Toshihiro Ohura, Seiji Noma and Sachiko Kitanaka . Citrin deficiency presenting with ketotic hypoglycaemia and hepatomegaly in childhood. *Eur J Pediatr* (2005) 164: 109-110.

Coman D, Huang J, McTaggart S, Sakamoto O, Ohura T, McGill J, Burke J: Renal Transplantation in a 14 year old girl with Vitamin B12 Responsive cblA Type Methylmalonic Acidaemia. *Pediatr Nephrol* (2006) 21: 270-273

勝島史夫、坂本修、勝島由利子、中村美保子、黒木茂一、岡野善行、飯沼一字、大浦敏博
日本人におけるシスタチオニンβ合成酵素欠損症の遺伝子解析. *日本小児科学会雑誌* 109 巻、10 号、1205-1210、2005 年

2. 学会発表

大浦敏博、梁川陽子、小林圭子、坂本修、佐伯武頼

NICCD 患児の栄養素摂取量調査

第 48 回日本先天代謝異常学会、平成 17 年 11 月 16 日~18 日、熊本（日本先天代謝異常学会雑誌 21 巻 2 号、90 頁、2005 年）

分担研究課題：新しい新生児マススクリーニング体制に関する研究

タンデムマス法によるスクリーニング検査の有効性指標に関する推計

研究要旨

スクリーニング検査の費用対効果を検討する上でもっとも重要な点は、検査そのものの有効性である。感度と特異度がもっとも一般的な指標であるが、両者はトレードオフの関係にあり、双方を同時に評価する必要がある。

今回、昨年度の研究班の成果より得られた陽性反応的中度のデータを用いて、タンデムマス法の感度及び特異度の推計を実施した。なお、感度及び特異度の算出に当たって必要な全てのデータは得られなかったため、見落とし(1-感度:偽陰性)の確率を 10%~90%まで変化させて推計を実施した。その結果、いずれの設定でも特異度は 99%以上という非常に高い値を示すことが推計された。

これまでの報告では陽性反応的中度は約 20%とされ、一見タンデムマス法の信頼性が低く感じられる結果であった。これは対象疾患の有病率が非常に低いことに由来する部分が多い。臨床症状によって発見された症例について過去の検査受診歴などを検討する必要がある。

研究協力者

谷原真一 (島根大学医学部公衆衛生学)

頼藤貴志 (岡山大学大学院医学研究科衛生学)

A. 研究目的

スクリーニング検査の費用対効果を検討する上でもっとも重要な点は、検査そのものの有効性である。検査の有効性を定義しないままに費用の多寡を議論すれば、スクリーニング検査を全く実施しないことが費用そのものはもっとも安価であるという結論に達する危険性も存在する。

有効性の指標を定義する上では、検査そのものの有効性と、患者の予後に関する臨床的観点からの有効性の 2 つの側面から考えることで、議論を整理することが可能になる。今回、これまで得られたタンデムマス法によるスクリーニング検査の結果の一部を用いて、スクリーニング検査そのものの有効性に関する指標の推計を行った。また、今後、スクリーニング検査の費用対効果を検討する上で課題となる点についての整理を実施した。

B. 研究方法

スクリーニング検査の有効性に関する指標は複数存在する。中でも感度と特異度がもっとも一般的な指標である。もっとも、両者はトレードオフの関係にあり、双方を同時に評価する必要がある。感度とは、疾病を有する者を異常ありと判定する確率であり、 $\text{感度} = (\text{疾病を有する者で検査により異常ありと判定された者の人数}) \div (\text{疾病を有する者の総数})$ で求められる。また、特異度とは、疾病を有しない者を異常なしと判定する確率であり、 $\text{特異度} = (\text{疾病を有さない者で検査により異常なしと判定された者の人数}) \div (\text{疾病を有しない者の総数})$ で求められる。感度、特異度は検査の正確性そのものの指標である。

また、検査の有効性の指標として感度及び特異度以外にしばしば用いられているものとして、的中度があり、陽性反応的中度と陰性反応的中度の 2 種類が定義される。陽性反応的中度とは、検査で陽性(異常あり)という判定をした者について確定診断を行った際に実際に疾病が存在する確率である。また、陰性反応的中度とは、検査で陰

性（異常なし）という判定をした者について確定診断を行った際に実際に疾病が存在しない確率である。的中度は検査の正確性の他、有病率の影響を受ける。そのため、スクリーニング検査そのものの有効性の指標として用いる上では、有病率を考慮することが必須である。

今回、昨年度の研究班の成果より得られた陽性反応的中度のデータを用いて推計を実施した。具体的には平成 16 年度の本研究班報告の分担研究課題：タンデムマスによるマスキング検査そのものの効果に関する研究「タンデム質量分析新生児マスキング・パイロットスタディの実績報告」（研究班報告書 P 83～86）から、約 44,700 の新生児より 44 人の新生児に再検査もしくは精密検査が必要とされ、そのうち 9 人に対象疾患が発見されたという結果である。

なお、感度及び特異度の算出に当たって必要な全てのデータは得られなかったため、感度について、見落とし（1-感度：偽陰性）の確率を 10%～90%まで変化させた上でそれぞれについて特異度の推計を実施した。また、特異度の推計を実施する上では、タンデムマス法によるスクリーニング検査で異常なしと判定された受診者数を昨年の結果の約 3 分の 2 の水準である 30000 人と仮定した。統計学的分析には、EPI INFO Version 6.10 (CDC) を用いた。

（倫理面への配慮）本研究は既存の研究結果に基づいた推計のみのため、倫理的問題は存在しない。

C. 研究結果

表 1 に感度 90%と仮定した状態での陽性反応的中度と陰性反応的中度の状況を示す。感度 90%と仮定した検査によって、9 人の患者が発見されたという状況を仮定したことになるため、集団全体の患者数は 10 人となり、この場合には見落とし例は 1 例と仮定できる。表 1 から、感度、特異度、陽性反応的中度、陰性反応的中度を算出した結果、感度 90.0% (95%信頼区間：54.1%～99.5%)、特異度 99.9% (95%信頼区間：99.8%～99.9%)、陽性反応的中度 20.5% (95%信頼区間：10.3%～35.8%)、陰性反応的中度 100.0% (95%信頼区間：100.0%～100.0%)と推計された。なお、小数点第 2 位以下は四捨五入している。

表 1. 感度 90%の場合における推計

	疾病あり	疾病なし	合計
検査陽性	9	35	44
検査陰性	1	29999	30000
合計	10	30034	30044

陽性反応的中度 = $9/44 \div 20\%$

陰性反応的中度 = $29999/30000 \div 99.9\%$

有病率 = $10/30044 \div 0.033\%$

表 2 に感度 50%と仮定した状態での陽性反応的中度と陰性反応的中度の状況を示す。感度 50%と仮定したことから、見落とし例は 9 例となる。感度 50.0% (95%信頼区間：26.8%～73.2%)、特異度 99.9% (95%信頼区間：99.8%～99.9%)、陽性反応的中度 20.5% (95%信頼区間：10.3%～35.8%)、陰性反応的中度 100.0% (95%信頼区間：99.9%～100.0%)と推計された。

表 2. 感度 50%の場合における推計

	疾病あり	疾病なし	合計
検査陽性	9	35	44
検査陰性	9	29991	30000
合計	18	30026	30044

陽性反応的中度 = $9/44 \div 20\%$

陰性反応的中度 = $29991/30000 \div 99.9\%$

有病率 = $18/30044 \div 0.060\%$

表 3 に感度 10%と仮定した状態での陽性反応的中度と陰性反応的中度の状況を示す。感度 10%と仮定したことから、見落とし例は 81 例となる。感度 10.0% (95%信頼区間：5.0%～18.6%)、特異度 99.9% (95%信頼区間：99.8%～99.9%)、陽性反応的中度 20.5% (95%信頼区間：10.3%～35.8%)、陰性反応的中度 99.7% (95%信頼区間：99.7%～99.8%)と推計された。

表 3. 感度 10%の場合における推計

	疾病あり	疾病なし	合計
検査陽性	9	35	44
検査陰性	81	29919	30000
合計	90	29954	30044

陽性反応的中度 = $9/44 \approx 20\%$

陰性反応的中度 = $29919/30000 \approx 99.7\%$

有病率 = $90/30044 \approx 0.30\%$

D. 考察と結論

今回の推計では、実際に得られた陽性反応的中度から、感度と特異度の推計を行った。その結果、感度を 10~90%の幅で変動させても、特異度は 99.9%、陰性反応的中度は 99.7~99.9%となることが推計された。

スクリーニング検査の評価指標は複数存在するが、陽性反応的中度のみを指標とした場合に、有病率によっても陽性反応的中度が変化することが充分考慮されないと、陽性反応的中度が低い場合に検査そのものの有効性が低いという誤解を受けるといった問題がある。今回、陽性反応的中度を一定とした上で感度を 10~90%の幅で変化させて推計を行った。スクリーニング検査の受診者総数を一定とすれば、有病率を 9 倍の幅で変化させたことと同様である。今回は利用可能な情報が限られていたことから多くの仮定を設定した。なかでも、感度 10%という値は現実にはあり得ないと考えられる。しかし、その値まで仮定を広げた上で推計を行っても、特異度および陰性反応的中度は 99.9%前後と高い値になることが推計できた。以前の報告で陽性反応的中度が約 20%であったことは、有病率の低さに起因するものであり、決して感度及び特異度が低いためではないことを示すことができた。

スクリーニング検査の有効性を考慮する上では、検査の正確性の他、疾病の自然史および有効な治療法の有無が非常に重要である。スクリーニング検査の目的は、無自覚無症状の時点で早期発見することにより、自覚または他覚症状の出現によって発見された場合よりも予後を改善させることである。スクリーニング検査の結果によらず、

予後が一定である場合には、スクリーニング検査の意義が非常に小さくなる。その場合は、金銭的な検討を行わなくとも、スクリーニング検査を実施しないことが費用対効果を最も高くするという結論に至る可能性がある。

また、スクリーニング検査で検出する異常の定義も重要である。連続量を測定する形の臨床検査では、検査値の分布の中央 95%の区間を参照値として利用することがしばしば行われる。しかしながら、この定義は、スクリーニング検査が本来目的とする、無自覚無症状の時点で早期発見することによる予後の改善とは必ずしも一致しないことに留意する必要がある。疾病の自然史に対する理解が進めば、検査値の分布のみでカットオフラインを設定するのではなく、放置すれば予後に影響を与える可能性の高低でカットオフラインを設定することが可能になる。スクリーニング検査の費用対効果を考慮する上では疾病の自然史に関する詳細な検討が必須である。そのためには、何らかの臨床症状などによって発見された症例が過去にスクリーニング検査を受診していたかを検証する必要がある。また、スクリーニング検査で異常ありと判定された者の長期予後についても検討し、カットオフライン値の設定についての継続的検討を実施することが重要である。

タンデムマス法によるスクリーニング検査で異常なしと判定された受診者数を昨年の結果の約 3 分の 2 の水準である 30000 人と仮定した。実際にはさらに多くの者がスクリーニング検査を受診しているため、検査そのものの有効性に関する指標では今回推計した値よりもより望ましい値が得られると考えられる。費用対効果を検討する上では、検査機器のように固定費とされる部分と、試薬のように変動費とされる部分がある。受診者数が増加すれば一人あたりの固定費は低減するため、検査で発見される症例数と受診者総数の双方を考慮した検討が重要である。

今回の推計は、スクリーニング検査の結果によって対象疾患を有する者を発見する上での費用を推計する上での基礎的な考え方を示した。国策としてマススクリーニングを実施する上では、対象疾患を有する者を発見しただけではなく、その治療、家族へのカウンセリング、福祉および就学に関する問題、などについても、その負担のあり方を考慮する必要がある。

分担研究課題:新しい新生児マススクリーニング体制に関する研究

タンデムマス法を用いた新生児マススクリーニングの
費用対効果分析の考え方の整理と文献レビュー

研究要旨

現在行われている新生児マススクリーニング(ガスリー法)に加えて、タンデムマス法による新しい方法を導入した場合の費用対効果分析を検討する。費用対効果分析の分析方法は、費用対効果分析(Cost-Effectiveness Analysis)、費用対便益分析(Cost-Benefit Analysis)があり、分析の評価は、増分費用対効果比(Incremental Cost Effectiveness Ratio)または、増分純便益(Net Benefit)で行い、社会的立場で評価する。

今年度は費用対効果分析の文献レビューを行い、日本における費用及び効果のパラメーターを文献から用いて分析枠組みを構築する。文献検索の結果、レビューは6編行われた。そのうち、アメリカでの研究において、タンデムマス法マススクリーニングのベースシナリオで 5827 (736-11419)ドル/QALY とされており、非常に強い政策的根拠が与えられている。しかし、これは何もしなかった場合と比較しているため、現在の日本の状況(ガスリー法)との比較になっていないので留意が必要である。

協力研究者

大日康史(国立感染症研究所)

菅原民枝(国立感染症研究所)

A. 研究目的

近年、医療・公衆衛生分野でも、費用対効果分析が行われている⁽¹⁾。この分析手法には大きく3つあり、費用対効果分析(Cost-Effectiveness Analysis: CEA)、費用対効用分析(Cost-Utility Analysis: CUA)、費用対便益分析(Cost-Benefit Analysis: CBA)である。

本研究は、現在行われているスクリーニング方法から新しく検討されているスクリーニング方法に新規導入された場合の評価を行うために、諸外国での費用対効果分析のレビューを行う。そのうえで、現在検討されているタンデムマス法によるスクリーニングによる費用対効果分析の枠組みを設定する。

B. 研究方法

1. 費用対効果分析の枠組み

分析は以下の手順で行う。

- (1)複数の代替案を比較する戦略を決め、評価者を決める。評価者は社会全体が望ましい。
- (2)費用、効果のそれぞれのデータを測定する。それがない場合には文献からのパラメーターを用いる。
- (3)CEA、CUAでの評価は費用(cost:C)の増分を分子に、効果(effectiveness:E)あるいは効用の増分を分母にする増分費用対効果比(incremental cost effectiveness ratio :ICER)を用いる。
- (4)CBAではICERと同様なIBCR、あるいは、増分純便益(=増分便益-増分費用)で行う。原理的にはCUAもCBAに帰する
- (5)感度分析を行う(感度分析の変数は、スクリーニング費用、治療費用、疑陽性結果の割合と費用、死亡率、QALYなど)。

【用語の説明】

費用とは、直接費用(スクリーニング費用)、間接費用(障害や死亡による効用の低下、家族看護による労働損失)を含む。

効果とは、生存年数、生活の質で調整された生存年数(Quality-adjusted Life Year: QALY)であらわされる。

評価者とは、費用対効果分析を行う立場のことである。評価者によって費用や効果の概念が異なる。患者、企業、医療機関、保険者、保険者+公衆衛生当局、地方自治体、政府、社会がある。社会が評価者に考えるのが最も妥当である。

2. 文献レビュー

文献レビューは、タンデムマス法によるスクリーニングの費用対効果分析を行っている文献を PubMed で検索し検討する。キーワードは、tandem, cost effectiveness analysis, cost utility analysis, cost benefit analysis とした。

3. 抄録および訳

抄録が利用可能な論文についてその原文および訳を示す。

C. 研究結果

1. 費用対効果分析の枠組み

以下の通りの費用及び効果の枠組み及び自然史を作成した。

直接費用=[スクリーニング費用(単価×出生数)]+[擬陽性検査費用(精密検査単価×擬陽性率×出生数)]+[(入院単価×生涯入院日数)+(外来単価×生涯外来日数)]×発症率×出生数+[生涯食事療法等×発症率×出生数]

間接費用=[生涯家族看護費用×発症率×出生数]

効果=[発症率]×[QALY 増分]

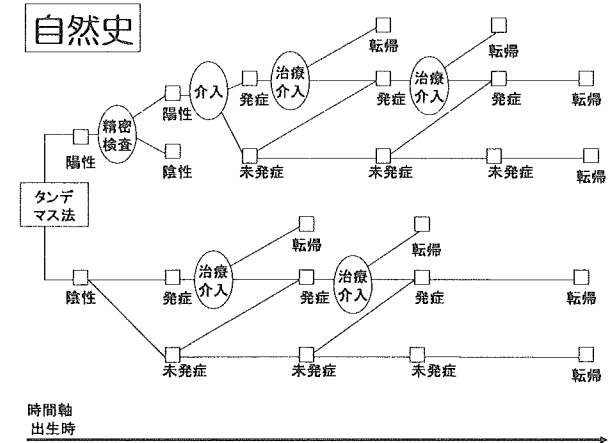
増分費用対効果比=[直接費用(S2)+間接費用(S2)-直接費用(S1)-間接費用(S1)]/[効果(S2)-効果(S1)]

純便益=-[直接費用+間接費用]+[発症率×出生数]×[発症によって失った QALY×600万円]

増分純便益=[純便益(S2)-純便益(S1)]

ここで 600 万円は1QALY獲得に対して社会的許

容される最大金額である。増分費用対効果比がこの金額以下であれば、検討されている技術や薬剤等は政策的な根拠を得ることになる。日本では 600 万円とされている^{2, 3)}。また、アメリカでは 5 万ドル、イギリスでは 3 万ポンドとされており、国によって異なる。詳細は参考文献1)を参照されたい。



2. 文献レビュー

以下の11編が検索された。全て海外で国内の文献はなかった。

1: Expanding screening for rare metabolic disease in the newborn: an analysis of costs, effect and ethical consequences for decision-making in Finland. : Autti-Ramo I, Makela M, Sintonen H, Koskinen H, Laajalahti L, Halila R, Kaariainen H, Lapatto R, Nanto-Salonen K, Pulkki K, Renlund M, Salo M, Tyni T. Acta Paediatr. 2005 Aug;94(8):1126-36.

2: Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. : Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Health Technol Assess. 2004 Mar;8(12):iii, 1-121.

3: Newborn screening by tandem mass spectrometry for medium-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a cost-effectiveness analysis. : Venditti LN, Venditti CP, Berry GT, Kaplan PB, Kaye EM,

Glick H, Stanley CA. *Pediatrics*. 2003 Nov;112(5):1005-15.

4: Newborn screening with tandem mass spectrometry: examining its cost-effectiveness in the Wisconsin Newborn Screening Panel. : Insinga RP, Laessig RH, Hoffman GL. *J Pediatr*. 2002 Oct;141(4):524-31.

5: Cost-benefit analysis of universal tandem mass spectrometry for newborn screening. : Schoen EJ, Baker JC, Colby CJ, To TT. *Pediatrics*. 2002 Oct;110(4):781-6.

6: Newborn mass screening versus selective investigation: benefits and costs. : Pollitt RJ. *J Inherit Metab Dis*. 2001 Apr;24(2):299-302.

7: Expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. : Fearing MK, Levy HL. *Adv Pediatr*. 2003;50:81-111. Review.

8: A pilot study of neonatal screening by electrospray ionization tandem mass spectrometry in Taiwan. : Lin WD, Wu JY, Lai CC, Tsai FJ, Tsai CH, Lin SP, Niu DM. *Acta Paediatr Taiwan*. 2001 Jul-Aug;42(4):224-30.

9: Design of a pilot study to evaluate tandem mass spectrometry for neonatal screening. : Simonsen H, Jensen UG, Brandt NJ, Christensen E, Skovby F, Norgaard-Pedersen B. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1999;30 Suppl 2:166-9.

10: A systematic review of evidence for the appropriateness of neonatal screening programmes for inborn errors of metabolism. : Thomason MJ, Lord J, Bain MD, Chalmers RA, Littlejohns P, Addison GM, Wilcox AH, Seymour CA. *J Public Health Med*. 1998 Sep;20(3):331-43. Review.

11: Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. : Pollitt RJ, Green A, McCabe CJ, Booth A, Cooper NJ, Leonard JV, Nicholl J, Nicholson P, Tunaley JR, Viridi NK. *Health Technol Assess*. 1997;1(7):i-iv, 1-202.

3.抄録および訳

抄録が利用可能な上記の最初の6編についてその原文および訳を示す。

1: Expanding screening for rare metabolic disease in the newborn: an analysis of costs, effect and ethical consequences for decision-making in Finland.

Autti-Ramo I, Makela M, Sintonen H, Koskinen H, Laajalahti L, Halila R, Kaariainen H, Lapatto R, Nanto-Salonen K, Pulkki K, Renlund M, Salo M, Tyni T.

Finnish Office for Health Care Technology Assessment, National Research and Development Centre for Welfare and Health (STAKES), Helsinki, Finland. ilona.autti-ramo@stakes.fi

AIM: Currently, the only metabolic disorder that newborns are screened for in Finland is congenital hypothyroidism. A proposal to start a pilot study on screening for other rare metabolic diseases using tandem mass spectrometry prompted a health technology assessment project on the effect and costs of expanded newborn screening programme options. METHOD: A modelling study using data from current published studies, healthcare registers and expert opinion. RESULTS: The annual running cost of screening 56,000 newborns for the chosen five disorders (congenital adrenal hyperplasia, medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency [MCADD], long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency [LCHADD], phenylketonuria [PKU] and glutaric aciduria type 1 [GA 1]) was estimated to be euros 2.5 million or euros 45 per newborn when starting costs were included. The costs per quality-adjusted life year (QALY) gained are a maximum of euros 25,500. Prevention of severe handicap in one newborn would reduce the costs to a maximum of euros 18,000 per QALY gained. CONCLUSIONS: Expanding the Finnish neonatal screening programme would require