

低脂肪食が推奨されている。特に重要なのは sick day においては早期にブドウ糖を含む補液を行ない、低ケトン性低血糖発作を防ぐことである。本症は発症予防可能な疾患であり、タンデムマススクリーニングで発見する意義は大きい。

24,796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、軽症型プロピオン酸血症、一過性メチルマロン酸血症、CPT1 欠損症、VLCAD 欠損症の5名の患児を発見できたのは大きな成果であった。今回のタンデムマススクリーニング試験研究では約5000人に一人患児が発見される計算になる。中でも3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ欠損症、CPT1 欠損症、VLCAD 欠損症は一旦発症すると重篤であり、早期発見による発症予防の意義は大きい。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、CPT1 酵素活性を測定して頂いた高柳正樹先生（千葉県こども病院）に深謝申し上げます。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 但馬剛、佐倉伸夫、大浦敏博. 液体高速クロマトグラフィーを用いた迅速酵素診断法. 小児科診療 69 巻 11 号 1607-1613、2006 年
- 2) 大浦敏博. シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症 (NICCD) - 臨床像の検討. 日本小児科学会雑誌第 110 巻、第 8 号 1060-1065、2006 年
- 3) Sakamoto O, Ohura T, Matsubara Y, Takayanagi M, and Tsuchiya S. Mutation and haplotype analyses of the MUT gene in Japanese patients with methylmalonic acidemia. J Hum Genet (2007) 52:48-55
- 4) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, Abukawa D, Sakamoto O, Tsuchiya S, Saheki T: Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). J Inher Metab Dis (2007) in press
- 5) Tokuhara D, Iijima M, Tamamori A, Ohura T, Takaya J, Maisawa S, Kobayashi K, Saheki T, Yamano T and Okano Y: Novel diagnostic approach to citrin deficiency: Analysis of citrin protein in lymphocytes. Mol.Genet. Metab. 90 (2007) 30-36.

2. 学会発表

- 1) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, Abukawa D, Sakamoto O, Tsuchiya S, Saheki T: Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). 10th International Congress of Inborn Errors of Metabolism, Chiba, Japan, 12-16 September 2006

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の開発

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 を用いたヒト乾燥血液濾紙 (DBS) 中の GAG 分析法を開発した。その結果、1. ターボイオンスプレーによる LC-MS/MS を用い、DBS 中のケラタン、ヘパランおよびデルマトン硫酸の一斉定量が可能であった。2. コントロールの DBS を繰り返し測定した結果、分析精度は大変優れていた。3. ムコ多糖症 I 型患者由来の DBS を分析した結果、コントロールと比較してヘパラン硫酸および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・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・名誉教授)

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、LC/MS/MS を用いた GAG 分析研究¹⁻³⁾が展開されているが、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た。近年、LC/MS/MS による血清、血漿中 GAG の高感度分析法の確立により、ムコ多糖症の特定の疾病型における血漿中ヘパラン硫酸あるいはデルマトン硫酸の高値が示されている^{4,5)}。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、LC/MS/MS によるヒト乾燥血液濾紙 (DBS) 中の GAG 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 API5000 (Applied Biosystems Inc.)、高速液体クロマトグラフ HP1200 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)/Gal(6S) 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/z378.1-m/z174.9、 Δ DiHS-NS; m/z 416.0-m/z137.9、

Δ DiHS-6S/ Δ DiDS-4S;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 DBS の分析

本定量法における、KS、HS および DS 由来の二糖レベルの定量限界濃度は Gal β 1-3GlcNAc(6S);1.4ng/spot、Gal(6S) β 1-3GlcNAc(6S); 0.58ng/spot、 Δ DiHS-0S;0.2 ng/spot、 Δ DiHS-NS;0.1 ng/spot、 Δ DiHS-6S;0.2 ng/spot、 Δ DiDS-4S;0.2 ng/spot であり、コントロール DBS(2mm ディスク)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12%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 DBS の分析

ムコ多糖症 I 型の DBS を分析した結果、コントロールと比較して、 Δ DiHS-0S、 Δ DiHS-NS、 Δ DiHS-6S および Δ DiDS-4S の濃度の高値が示された。

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、血漿あるいは血液中における 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、DBS 中の濃度測定において優れた分析精度を有しており、ルーチン濃度測定にも適した分析法である。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 によりヒト乾燥血液濾紙中における 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

1) T. Oguma, S. Tomatsu, N. Murayama, O. Okazaki and K. Sudo: A new neonatal screening method for mucopolysaccharidoses using tandem mass spectrometry. The 6th meeting of the international society for neonatal screening (2006/9/18, Hyogo)

2) 小熊敏弘、戸松俊治、岡崎治、須藤賢一: LC/MS/MS によるムコ多糖症マススクリーニング法の開発 第31回日本医用マスペクトル学会年会(平成18年9月29日、名古屋)

G. 知的財産権の出願・登録状況

出願予定中。

分担研究報課題：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 I 型・II 型の全国実態調査（一次調査結果）

研究要旨

ムコ多糖症は造血幹細胞移植、酵素補充療法などの治療法が確立されつつあり、早期発見すれば、予後の飛躍的な改善が期待されることから、新生児マス・スクリーニングの有望な対象疾患である。今回、ムコ多糖症 I 型・II 型の全国実態調査（一次調査）を実施し、患者数の概略（合計 171 名、I 型 39 名、II 型 132 名）を明らかにした。

研究協力者

鈴木康之（岐阜大学教授）
折居忠夫（岐阜大学名誉教授）
田中あけみ（大阪市立大学助教授）
奥山虎之（国立成育医療センター室長）
衛藤義勝（東京慈恵会医科大学教授）
井田博幸（東京慈恵会医科大学助教授）

回答の内訳を下表に示す。

病型	患者数
Hurler	24
Hurler/Scheie	7
Scheie	8
Hunter 重症	91
Hunter 軽症	41
合計	171

A. 研究目的

ムコ多糖症 I 型・II 型は成長障害、骨・関節障害、肝脾腫、聴力障害、心不全、呼吸不全、中枢神経障害などをきたす進行性の先天代謝異常症である。近年、造血幹細胞移植、酵素補充療法などの開発により、早期発見・早期治療を行えば、予後の飛躍的改善が期待されるようになり、新生児マス・スクリーニングの有望な対象疾患となっている。今回、ムコ多糖症の患者数などを予測し、マス・スクリーニングの費用対効果などを算出する基礎データとして、ムコ多糖症の全国疫学調査を実施した。今年度は一次調査結果について報告する。

B. 研究方法

全国の 200 床以上の病院小児科、整形外科、一般内科、循環器科、眼科、リハビリテーション科、小児病院、合計 8961 施設に対して往復はがきによる一次調査を実施した。一次調査では患者の有無、病型、重症度のみの回答を求めた。

（倫理面への配慮）

岐阜大学倫理委員会の承認を得て実施した。患者の個人情報含まず、連結不可能匿名化調査とした。

C. 研究結果

2423施設から回答を得た（回収率27%）。患者ありと回答があったのは79施設であった。

D. 考 察

回収率が 27%と低く、まだ一次調査のため、確定的な数字ではないが、ムコ多糖症患者の概略を明らかに出来た。今後、二次調査で詳細を明らかにしてゆく予定である。

E. 結論

全国疫学調査により、ムコ多糖症 I 型、II 型の患者数の概略を明らかにした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kato T, Isogai K, Orii KO, Kuratsubo I, Kondo N, Orii T, Suzuki Y: Portal hypertension in a patient with Hunter disease. J Inherit Metab Dis 29(5):686, 2006

Kato T, Kato Z, Kuratsubo I, Ota T, Orii T, Kondo N, Suzuki Y: Evaluation of ADL in patients with Hunter disease using FIM score. Brain and Development (in press)

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

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

ムコ多糖症に対する治療効果判定のためのバイオマーカーについて

研究要旨

現在、ムコ多糖症の治療法には造血幹細胞移植と酵素治療とがある。治療のバイオマーカーとして、尿中のムコ多糖（グリコサミノグリカン）が用いられているが、日差変動の大きい物質であることから、大まかな評価しかできない。

我々は、ムコ多糖症 I、II、III 型患者について血清中へパラン硫酸を ELISA 法にて測定した。血清中へパラン硫酸は、ムコ多糖症患者において正常の 10～100 倍の値を示し、II>I>III の順に高値であった。治療後この値は正常値近くまで減少したが、骨髄移植患者のほうが酵素治療患者より低値を示した。血清中へパラン硫酸は、診断に有用であるだけでなく、治療効果のバイオマーカーとしても有用であった。

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（梶田）知子（大阪市立大学大学院医学研究科・技術職員）、藤本昭栄（大阪市立大学大学院医学研究科・技術職員）、澤田智（大阪市立大学大学院医学研究科・大学院生）

A. 研究目的

ムコ多糖症の治療法には造血幹細胞移植と酵素補充とがある。種々の臨床上的効果が報告されているが、生化学的な効果評価のバイオマーカーとしては、欧米では尿中グリコサミノグリカン、日本では尿中総ウロン酸量が用いられている。しかし、これらは正常人にもある程度の量が測定される上、日差・日内変動がある。よりよいバイオマーカーとして、血中のへパラン硫酸およびケラタン硫酸について検討した。

B. 研究対象と方法

対象：ムコ多糖症 I 型患者 3 例（酵素治療後 1 例、治療前 2 例）、II 型患者 12 例（無治療 8 例、造血幹細胞移植 3 例、酵素治療 1 例）。III 型患者 3 例（全例無治療）、IV 型患者 3 例（無治療 2 例、造血幹細胞移植 1 例）、VI 型 1 例（造

血幹細胞移植）。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。

血清中へパラン硫酸およびケラタン硫酸の測定：へパラン硫酸 ELSA キット（生化学工業 280564）およびケラタン硫酸 ELSA キット（生化学工業 280565）を用いて手引書に従い各々測定した。

C. 研究結果

血清中へパラン硫酸：無治療または治療前において、2 例の I 型患者でそれぞれ 16.6、28.1 $\mu\text{g/ml}$ 、II 型の 8 例で $68.5 \pm 28.5 \mu\text{g/ml}$ 、III 型の 3 例で 8.17、17.2、44.8 $\mu\text{g/ml}$ 、IV 型の 2 例で 1.60、2.14 $\mu\text{g/ml}$ であった。正常小児（15 歳未満）では $2.37 \pm 1.31 \mu\text{g/ml}$ （n=24）、正常成人では $3.07 \pm 1.10 \mu\text{g/ml}$ （n=6）であった。造血幹細胞移植後および酵素治療中の 1 例の I 型患者では 6.63 $\mu\text{g/ml}$ 、4 例の II 型患者では $4.48 \pm 2.46 \mu\text{g/ml}$ であった。さらに、酵素治療よりも造血幹細胞移植を受けた症例のほうが低値の傾向であった。

血清中ケラタン硫酸：無治療または治療前の全症例（n=14）で $33.6 \pm 5.04 \text{ng/ml}$ 、造血幹細

胞移植後および酵素治療中の全症例 (n=6) で $31.7 \pm 4.93 \text{ ng/ml}$ であった。また、正常小児 (15歳未満) では $24.3 \pm 4.57 \text{ ng/ml}$ (n=24)、正常成人では $29.0 \pm 7.04 \text{ ng/ml}$ (n=6) であった。

D. 考察

血清中ヘパラン硫酸は、I、II、III型のムコ多糖症患者において、正常に比し1桁以上の高値を示した。またその値は、II>I>IIIの順に高かった。他方、IV型では正常値を示した。これは、臓器症状を反映しているのではないかと思われた。造血幹細胞移植、酵素治療を受けた症例においては有意に低かったが、正常値よりはやや高かった。

血清中ケラタン硫酸は、ムコ多糖症患者は、平均値では正常者より高値を示したが、有意差は無かった。また、ムコ多糖症患者で無治療症例と治療症例と比べても、平均値では治療症例が低値であったが有意差は無かった。正常人では、小児は成人より平均値では低値であったが、これも有意差は無かった。

血清中ヘパラン硫酸は、ムコ多糖症患者において1桁以上の高値を示し、また、治療によってほぼ正常値まで減少して治療効果をよく反映していたが、血清中ケラタン硫酸は、どの群においても有意差が無く、ムコ多糖症のバイオマーカーとしては不适当と思われた。

E. 参考文献

- 1) Tomatsu S. et al. Heparan sulfate levels in mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses. J Inherit Metab Dis 28: 743-757, 2005.
- 2) Tomatsu S. et al. Keratan sulfate levels in mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses. J Inherit Metab Dis 28: 187-202, 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 I 型酵素補充療法からみた早期発見の必要性について

研究要旨

ムコ多糖症 I 型酵素製剤ラロニダーゼが国内承認を受け、I 型患者全例に投与可能となった現在、早期診断・早期治療の重要性がより強く求められている。われわれは、5 歳以下の乳幼児 2 例を含む日本人ムコ多糖症 I 型の 3 症例において、ラロニダーゼによる酵素補充療法を行い、その有効性と安全性を評価し、新生児マススクリーニングによる早期診断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）
田中藤樹（国立成育医療センター・遺伝診療科）

A. 研究目的

ムコ多糖症は、I、II、VI 型において酵素製剤が開発されており、2006 年 10 月 20 日には I 型治療薬であるラロニダーゼが国内で承認された。ムコ多糖症は早期治療により高い治療効果が期待できる。そのため新生児マススクリーニングによる早期診断の重要性は高い。われわれは 5 歳以下の乳幼児 2 例を含む日本人ムコ多糖症 I 型の 3 症例において、ラロニダーゼによる酵素補充療法を行い、その有効性と安全性を評価し、新生児マススクリーニングによる早期診断の重要性について検討した。

B. 研究方法

ムコ多糖症 I 型 3 例（症例 1：3 歳 2 ヶ月男児、症例 2：3 歳 7 ヶ月女児、症例 3：8 歳 11 ヶ月女児）においてラロニダーゼ 0.58mg/kg（100 単位/kg）を毎週点滴投与した。投与開始時年齢は症例 1：1 歳 7 ヶ月、症例 2：2 歳 1 ヶ月、症例 3：8 歳 2 ヶ月である。

（倫理面への配慮）

本研究は、国立成育医療センター倫理委員会により承認され、患者保護者の同意を得て、治療を

行った。

C. 研究結果

全例で尿中グリコサミノグリカンの低下、肝腫大の改善、乾燥性皮膚の湿潤化、慢性中耳炎、聴力の改善が見られた。また、症例 1、2 では睡眠時無呼吸の改善、関節可動域の改善を認め、精神運動発達遅延の改善については 2 症例とも独歩が可能となり、発語が出現し、症例 2 は二語文が可能なほど発達が促進している。投与関連反応は症例 2、3 では認めず、症例 1 で発疹、喘鳴が時折認められたが、投与速度の減速や抗ヒスタミン剤、ステロイド剤でコントロール可能であり、3 症例ともラロニダーゼ投与を継続中である。

D. 考察

3 症例とも酵素補充療法により諸症状の改善を認めており、対症療法として鼓膜チューブ留置術などを行っているものの、ラロニダーゼの根治療法としての有用性は極めて高い。特に、乳児年齢でラロニダーゼを開始している 2 症例については発達の促進も見られており、酵素補充療法、対症療法を早期から行うことで、QOL の向上に役立つ。このことより、新生児マススクリーニングによってムコ多糖症を早期診断していく重要性は極めて高いことが証明された。

E. 結論

酵素補充療法は、早期治療によって、より有効性が高まることが判明した。そのため、新生児マスキューニングによりムコ多糖症を早期診断する重要性は高い。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakama H, Ohsugi K, Otsuki T, Date I, Kosuga M, Okuyama T, Sakuragawa N. Encapsulation cell therapy for mucopolysaccharidosis type VII using genetically engineered immortalized human amniotic epithelial cells. *Tohoku J Exp Med.* 2006 May; 209 : 23-32.
2. 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. *Mol Ther.* 2006 13:548-55.

3. 田中藤樹、奥山虎之：酵素補充療法ムコ多糖症 I 型、VI 型：小児科診療 69、2006、1735-1739

2. 学会発表

1. Histopathological and Behavioral Improvement of Murine Mucopolysaccharidosis Type VII by Intra-cerebral Transplantation of Neural Stem Cells "Workshop on the blood brain barrier" 9th International Symposium on Mucopolysaccharide and Related Diseases which Venice 29-July 2, 2006, Italy
2. Assessung Long-term outcomes in MPS I and MPSII The 9th Annual Asia Lysosomal Storage Disorders (LSD) Meeting Sept 10-12,2006 Makuhari Japan

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

新生児スクリーニング検査施設基準の検討
－新生児スクリーニングの検査費用と検査施設規模－

研究要旨

新生児スクリーニング検査受託施設が妥当なコストで検査を受託できるようにするため、現行 6 疾患スクリーニング及びタンデム質量分析計スクリーニングにおける適切な検査費用を現在使用されている検査法に基づいて試算した。1 新生児あたりの検査費用は年間検査数が多いほど低く効率的であり、年間 3 万新生児以上が検査施設基準として妥当と考える。また、現行スクリーニング原価試算では旧厚生省の平成 12 年度の補助金単価よりも最大で 400 円程度高い結果となったが、タンデム質量分析計スクリーニングを導入した場合でも 200 円から 400 円程度の追加で実施可能と試算された。新生児スクリーニングの実施主体である自治体と検査受託施設は、検査施設基準を満たし、かつ妥当な費用に基づく適切な委託契約を締結することにより、精度の高い検査を実施することを保証すべきである。

研究協力者

福士 勝、藤田晃三（札幌市衛生研究所）
梅橋豊蔵（熊本保健科学大学）
山口清次（島根大学医学部小児科）

A. 研究目的

新生児スクリーニング検査施設では、適切な検査担当者の確保と定期的な教育訓練による一定の検査技術レベルを維持し、検査に必要な機器・設備を整備して適切な精度保証システムのもとで検査を行うことを担保すべきである。また、適切なコストで検査実施できる検体数の確保と、検査対象疾患を専門とするコンサルタント医師との連携など、新生児スクリーニング検査施設基準^{1,2,3,4)}に準拠して検査の質を一定レベルに保つことが求められる。

一方、検査受託施設が新生児スクリーニング検査施設基準に基づいて適切に施設を管理運営し検査を実施していくためには、適正な費用で検査を受託する必要がある。しかしながら、最近、新生児スクリーニングの実施主体である都道府県・指定都市の中には検査の委託先を入札により決定するところが散見さ

れるようになっており、単年度入札による検査施設の変更や検査受託費用のダンピングによる検査の質の低下が懸念されている。

現行スクリーニングの検査費用は旧厚生省の補助事業から一般財源化される前の補助金単価⁵⁾が根拠となっていると思われるが、検査法の進歩や少子化により、新生児スクリーニングの状況も変わってきている。そこで、現在実際に用いられている検査法や必要な機器などを考慮して積算された適正な検査費用を提示するため、現行スクリーニングの費用試算に加えて、タンデム質量分析計によるスクリーニングについても費用を試算した。

B. 研究方法

現行新生児スクリーニング 6 疾患に要する検査原価を試算するため、施設の年間検査数、積算項目として下記の a) から f) までの条件を設定した。また、タンデム質量分析計によるスクリーニングを導入して対象疾患を拡大した場合についても昨年度の報告¹⁾に施設管理運営費などを付加して総合経費を再検討した。

a) 施設の年間検体処理数は森山の施設基

準¹⁾に基づき 3 万検体と 5 万検体としてそれぞれで試算した。

b) 積算項目は機器整備費（保守管理費を含む）、受付・判定・成績発行処理システム開発制作費、検査試薬などの直接検査に使用する消耗品及び器具等の需用費、採血ろ紙及びパンフレット・検査申込書・封筒などの印刷製本費、成績発行・検査資材の郵送費、施設の維持管理費及び光熱水費、外部精度管理委託費、検査技術者の教育研修費及びコンサルタント専門医師報酬費、人件費とした。また、上記対象項目の中で各スクリーニングに共通して使用するものと対象疾患の検査ごとに使用するものに分けて試算した。なお、試薬などの消耗品については 1 検体あたりの費用に標準検体、精度管理及び再検査などで増加する費用と試薬のロスを考慮して 30%増とし、新生児 1 人あたりの検査費用を試算した。また、先天性副腎過形成症の検査では抽出法による再測定分を加えて 50%増として試算した。

c) タンデム質量分析計による対象疾患を拡大したスクリーニングの導入時に必要となる費用の試算では、従来の 6 疾患のスクリーニング検査施設で同時に行われる場合は、タンデム質量分析計等の備品購入費、受付・判定・成績発行処理システムの修正費、検査試薬などの直接検査に使用する消耗品及び器具等の需用費が追加されるものとした。採血ろ紙及びパンフレット・検査申込書・封筒などの印刷製本費、成績発行・検査資材の郵送費、施設の維持管理費及び光熱水費、外部精度管理委託費、検査技術者の教育研修費及びコンサルタント専門医師報酬費、人件費は現行スクリーニングの体制で対応可能なことから費用から除外した。また、トータルの試算としては、アミノ酸 3 項目のスクリーニングが同時に可能となることから、従来のアミノ酸 3 疾患スクリーニングの費用に含めて積算した。

一方、タンデム質量分析計によるスクリーニングのみを異なる検査施設で実施する場合は、b) に記載したすべての項目が新たに必要となることから、これらの総計と

して試算した。

d) 機器の減価償却期間は 5 年とし、年間の保守管理費用は機器の価格の 20%とした。

e) 人件費は正職員で平均賃金の 500 万円（厚生労働省基礎統計表データベースシステムの賃金構造基本統計調査の平成 17 年データ）を基礎とし、これに雇用者が負担する年金・健康保険料、福利厚生費、人事管理費を合計で平均賃金の 30%増として、合計 650 万円とした。また、業務補助臨時職員の賃金は正職員の 1/2 の 250 万円として積算した。

f) その他の費用は日本マス・スクリーニング学会会員が所属するスクリーニング検査施設における検査経費を調査して積算した。

C. 研究結果

表 1 に積算した共通経費、アミノ酸代謝異常検査、ガラクトース血症検査、クレチン症検査、先天性副腎過形成症検査、タンデム質量分析計検査に要する費用を年間検査数 3 万と 5 万検体でそれぞれ示した。共通費用は 3 万件で 631 円、5 万件で 595 円となった。アミノ酸代謝異常検査では検査法により若干差があるものの最大で 3 万件で 663 円、5 万件で 637 円となった。ガラクトース血症検査では 3 万件で 386 円、5 万件で 292 円であった。クレチン症と先天性副腎過形成症ではそれぞれ 3 万件で 466 円と 533 円、5 万件では 409 円と 499 円となった。

上記積算から現行 6 疾患の新生児 1 人あたりのスクリーニングに要する総合経費は 3 万件で 2,621 円、5 万件で 2,347 円となった。タンデム質量分析計によるスクリーニングでは、現行疾患と同一施設で実施した場合は 3 万件で 2,735 円、5 万件で 2,484 円となった。また、タンデム質量分析計によるスクリーニングを異なる施設実施した場合は現行スクリーニング対象疾患中ガラクトース血症、クレチン症、先天性副腎過形成症検査の費用は 3 万件で 2,016 円、5 万件で 1,795 円となり、タンデム質量分析計によるアミノ酸・有機酸・脂肪酸代謝異

常検査の費用は3万件で1,350円、5万件で1,284円となった。

D. 考察

現行6疾患新生児スクリーニングの総合検査原価を試算したところ、現在の検査費用の根拠となっている旧厚生労働省の平成12年の「母子保健衛生費の国庫負担及び国庫補助」に関する通知⁵⁾の2,220円と比較して、使用する検査法や年間検査数により若干の差はあるものの最大で400円程度高く試算されており、現在の検査法などに準拠した妥当な費用で検査の受託をすべきである。

タンデム質量分析原価に関しては、あくまでも現行のパイロット研究段階での試算であり、スクリーニングシステムの内容や検査施設の経営形態によって異なることが考えられるので、スクリーニング導入に当たっては現実的な対応が求められる。

また、昨年度の報告と同様に年間検査数は多いほど経済的には効率的となることから、今後は検査受託費用の適正化とともに検査施設の集約化を進めていくべきと考える。

これ関連して、本事業は高い技術水準と継続的フォローアップ体制が求められる極めて特殊な検査であり、単年度ごとに一般入札するような事業内容では決してない。事業本来の目的を見失わないように、関係者が留意しつつ対応していくべきと考える。

E. 結論

現行6疾患スクリーニングをより効率的に実施するには、1検査施設で年間3万人以上の新生児の検査を実施するべきであり、タンデム質量分析計によるスクリーニングの追加時にはその経済的効果は一層増加する。

謝辞

各検査法の試薬・機材等及び測定機器の費用に関する情報提供をいただいたスクリーニング検査施設及び日本マス・スクリーニング学会技術部会に深謝します。

F. 文献

- 1) 森山 豊：先天性代謝異常症の早期発見方法の確立について，日本医事新報，1977，2888号110-113
- 2) 成瀬 浩：地方自治体における新生児スクリーニング実施のための各地域での責任分担と相互連携のためのシステム，日本マス・スクリーニング学会誌，1998，8，Suppl 2，6-10，1998
- 3) 福士勝 他：新生児マススクリーニング検査施設基準の見直し，厚生労働省科学研究補助金（子ども家庭総合研究事業）「わが国 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」報告書，2005，125-128
- 4) 福士勝 他：新生児マススクリーニング検査施設基準の見直し，厚生労働省科学研究補助金（子ども家庭総合研究事業）「わが国 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」報告書，2006，87-91
- 5) 母子保健衛生費の国庫負担及び国庫補助について，厚生省発児第99号，平成12年5月24日，事務次官通知別表

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 福士勝，行政，検査機関，採血医療機関，精査・治療機関が連携したタンデムマス新生児マススクリーニングの試験研究実施体制の確立，日本先天代謝異常学会誌，22：74-76，2006
- 2) 野町祥介，花井潤師，本間かおり，田上泰子，福士 勝，藤田晃三，長尾雅悦，窪田満，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，16：65-72，2006
- 3) 本間かおり，花井潤師，野町祥介，田上泰子，福士 勝，藤田晃三，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データ処理システム(1)事務処理システム，日本マス・スクリーニング学会誌，16：73-77，2006

4) 花井潤師, 本間かおり, 野町祥介, 田上泰子, 福士 勝, 藤田晃三, 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データ処理システム
 (2) 検査データ処理と内部精度管理, 日本マス・スクリーニング学会誌, 16: 79-84, 2006
 5) 野町祥介, 花井潤師, 田上泰子, 福士 勝, 藤田晃三, アミノ酸代謝異常症一次検査としてのタンデム質量分析法, 日本マス・スクリーニング学会誌, 16: 85-90, 2006

2. 学会発表

1) Masaru Fukushi, Changes in the informed consent procedure in Sapporo City's newborn screening program over the last 30 years, 6th meeting of the International Society for Neonatal Screening, Awaji, Japan, 2006

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表1. 新生児スクリーニングの検査費用

項目	費目内容	検査単価(円/1新生児)	
		3万	5万
共通	施設維持管理, 共通機器備品, 郵送費 消耗品(パンフレット・申込書、採血用ろ紙) 人件費, 教育研修、コンサルタント委託, 外部精度管理 受付成績発行データベースシステム開発製作	631	595
フェニルケトン尿症	ガスリー法: 機器等備品, 試薬, 人件費	500	425
メープルシロップ尿症	マイクロプレート酵素法: 機器等備品, 試薬, 人件費	535	483
ホモシスチン尿症	HPLC法: 機器等備品, 試薬, 人件費	605	552
ガラクトース血症	ペイゲンファージ法: 機器等備品, 試薬, 人件費	218	156
	マイクロプレート酵素法: 機器等備品, 試薬, 人件費	278	220
	ポイトラー法: 機器等備品, 試薬, 人件費	108	72
クレチン症	TSH-ELISA法: 機器等備品, 試薬, 人件費	466	409
先天性副腎過形成症	17-OHP-ELISA: 機器等備品, 試薬, 人件費	533	499
タンデムマスによる 拡大スクリーニング	機器等備品, 試薬, 人件費, データベース修正	719	689
現行6疾患スクリーニング費用合計		2621	2347
タンデムマススクリーニングを現行スクリーニングと同一施設で実施した場合の費用合計		2735	2484
タンデムマススクリーニングを現行スクリーニングと異なる施設で実施した場合の費用合計			
従来スクリーニング疾患実施施設(ガラクトース血症, クレチン症, 先天性副腎過形成症)		2,016	1,795
タンデムマススクリーニング実施施設(アミノ酸・有機酸・脂肪酸代謝異常症)		1,350	1,284

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

研究要旨

目的：本研究は、新生児タンデムマススクリーニング導入における費用対効果分析を行う。

方法：対象は、タンデムマススクリーニングによって発見される可能性のある代謝異常のうち、発現率、自然史のデータのそろっている、有機酸代謝異常(9 疾患)、 β 酸化異常症(7 疾患)、アミノ酸代謝異常(3 疾患)の 19 疾患とした。評価者は社会全体とした。割引率は分子、分母とも 3%とした。費用対効果分析の評価は、費用の増分を分子に、効果あるいは効用の増分を分母にする増分費用効果比を用いた。費用対便益分析の評価は、増分便益費用比、増分純便益で行った。増分便益は、タンデムマススクリーニングによって得られる死亡、重症、軽症の削減の金銭評価に加えてタンデムマススクリーニングによる医療費削減分とした。増分費用はスクリーニング費用（検査費用、採血費用、偽陽性、精密検査）とした。

結果：タンデムマススクリーニングによって発見される可能性のある代謝異常の患者数は、120 万人コホートで、148.34 人とされた。費用対効果分析では、増分便益費用比は 1.91、つまり健診によってかかる費用の増加分の 1.91 倍便益が多いことが示され、新生児タンデムマススクリーニング導入は費用対効果的であると結論づけられた。この際の増分純便益は 89 億円であった。1QALY 獲得に必要な費用は 273 万円であった。感度分析として、検査費用と採血費用に関して行くと、増分便益費用比は 1.97~5.83 であり、増分純便益は 92 億円~155 億円、1QALY 獲得に必要な費用は 262 万円~328 万円であった。

考察：本研究では、新生児タンデムマススクリーニング導入は費用対効果的に優れており、その便益も 89 億円であることがわかった。

研究協力者

大日康史（国立感染症研究所）

菅原民枝（国立感染症研究所）

山口清次（島根大学医学部小児科学）

文献¹⁾を参照のこと。

(1) 現在実施されていない新生児タンデムマススクリーニング導入実施の場合と現状を比較した。

(2) 評価者：社会

(3) 評価手法：費用対効果分析（CBA）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効果比（incremental cost effectiveness ratio：ICER）を用いた。費用対便益分析（CBA）の評価方法は、増分便益費用比（=増分便益-増分費用：IBCR）を用いた、増分純便益（INB）とした。増分はタンデムマススクリーニングが実施された場合か

A. 研究目的

本研究は、新生児タンデムマススクリーニングが導入された場合の費用対効果分析を行う。費用対効果分析は、限られた資源の効率化のために用いられるが、さまざまな分野で活用されている。

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った。用語については参考

ら現状(タンデムマススクリーニングは未実施)を差し引いて定義した。

- (4) 増分便益：タンデムマススクリーニングによって得られる死亡、重症、軽症の削減の金銭評価に加えてタンデムマススクリーニングによる医療費削減分とした。
- (5) 増分費用：スクリーニング費用(検査費用、採血費用、偽陽性、精密検査)とした。
- (6) 割引率：費用、便益とも3%とした。
- (7) パラメーターの設定：調査、文献、専門家意見とし、それがない場合には仮定とした。
- (8) 感度分析：一元感度分析とし、採血費用、検査費用とした。

2. パラメーターの設定

分析の対象者はタンデムマススクリーニングによって発見される可能性のある代謝異常のうち、発現率、自然史のデータのそろっている19疾患とした。代謝異常のうち、有機酸代謝異常(9疾患)は、メチルマロン酸血症(MMA)、プロピオン酸血症(PPA)、グルタル酸血症1型、グルタル酸血症2型、3-ケトチオラーゼ欠損症、イソ吉酸血症、メチルクロトニルグリシン尿症、HMG血症、マルチプルカリボキラーゼ欠損症とし、B酸化異常症(7疾患)は、VLCAD欠損症(極長鎖アシルCoA脱水素酵素)、MCAD欠損症(中鎖アシルCoA脱水素酵素)、CPT1欠損症(カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ)、CPT2欠損症(カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ)、TFP(LCHAD)欠損症、TRANS欠損症、全身性カルニチン欠乏症とし、アミノ酸代謝異常(3疾患)は高チロジン血症1型、シトルリン血症(1型)、アルギニノコハク酸尿症、の19疾患とした。代謝異常の発現率は、文献^{2, 3)}及び専門家意見によって算出した。自然史は、専門家意見とした。

代謝異常のQOLは、死亡0、重症0.1、軽症0.4と仮定した。新生児タンデムマススクリーニング導入で得られる余命は83年とした(割引率3%で31.38年)。重症の死亡の削減の金銭評価は、1年間600万円とした^{4,5)}。

代謝異常の患者の家族看護は、年間365日とし、その期間は、重症で20年、軽症で83年間と仮定した。家族看護の費用は、重症で1日4500円とし、軽症で3000円と仮定した。

医療費用は、重症の場合、乳児期に1回の入院とし、費用は100万円と仮定した。その後20年間入所すると仮定し、その入所費用は年間540万円と仮定した。特殊ミルクを必要とする有機酸代謝異常の場合は、食事療法が必要となるため、その費用は、2歳以下1日900円、2-6歳1日1800円、7-20歳1日2700円とした。

また薬剤として、カルニチン投与があり、1日1500円で547.5千円と仮定し、投与期間を20年とした。

軽症の場合は、乳児期に1回の入院とし、費用は100万円と仮定した。その後外来通院すると仮定し、外来通院回数は、最初月2回、1歳まで月1回、1歳~3歳まで年4回、3歳から年2回とし、外来費用は1回15000円と仮定した。特殊ミルクを必要とする有機酸代謝異常の場合は、食事療法が必要となるため、その費用は、2歳以下1日900円、2-6歳1日1800円、7-20歳1日2700円とした。

また薬剤として、カルニチン投与があり、1日1500円で547.5千円と仮定し、投与期間を83年とした。

スクリーニングの費用は、検査費用は一件あたり3000円とした⁶⁾。採血費用は現在のマススクリーニングで10000円とされているので、従来の検査とタンデムマストで按分して半分の5000円がかかると仮定した。偽陽性率は0.07%³⁾で、精密検査の費用は15000と仮定した。

C. 研究結果

1. 代謝異常の対象者と自然史

対象者は表1に示した。タンデムマススクリーニングによって発見される可能性のある代謝異常の患者数は、120万人出生コーホートで、148.34人とされた。

有機酸代謝異常(9疾患)は84.34人、B酸化異常

症(7 疾患)は 30.0 人、アミノ酸代謝異常(3 疾患)は 6.4 人と推定された。

自然史は表 2 に示した。

2. 費用対効果分析

タンデムマススクリーニングの費用対効果分析は、表 3 に示した。便益費用比は 1.91 であった。増分純便益は 89 億円であった。1QALY 獲得に必要な費用は 273 万円であった。

3. 感度分析

感度分析の結果を表 4、図 1 に示す。採血費用は、現行のマススクリーニングに追加的に行う場合、費用はかからないとする考えもあるために 0 円も想定した。また、検査費用は、検体数が増えれば費用が安くなるため、検査費用と採血費用に関して行った。増分便益費用比は 1.97~5.83 であり、増分純便益は 92 億円~155 億円、1QALY 獲得に必要な費用は 262 万円~328 万円であった。1 件あたりの検査が安くなるごとに、最大で増分便益費用比は、5.83 になると推定された。

4. 先行研究との比較

本稿での結果を諸外国での先行研究と比較してみよう。文献の詳しい紹介は昨年度報告書¹⁾に譲るがフィンランドでの研究⁷⁾では、1 QALY 獲得あたりの費用は 18,000~25,500 ユーロであるとしている。ウイスコンシン州新生児スクリーニングプログラム⁸⁾における 14 種類の脂肪酸酸化及び有機酸代謝異常に対するタンデムマスによる新生児スクリーニングの費用対効果では、MCAD 欠損症のみに対するスクリーニングの増分費用対効果比は 41,862 ドル/QALY であるとしている。他の 13 欠損症疾患を診断する追加的な費用を加えても、15,252 ドル/QALY であるとしている。また、アメリカでの別の研究⁹⁾ではタンデムマスによる定期的な新生児スクリーニングは 1 QALY 獲得あたりの費用は 5827 (736-11419) ドルであるとしている。

本稿での結果 1QALY 獲得に必要な費用は 262 万円~328 万円は、アメリカでの研究⁹⁾よりは大きく異なるがフィンランドでの研究⁷⁾およびウイスコンシン州新生児スクリーニングプログラム⁸⁾

とほぼ同じ範囲である。したがって、本稿での結果は諸外国と比較しても妥当な推定であると結論づけられよう。

5. 結論

増分便益費用比は 1.91 で、つまり健診によってかかる費用の増加分の 1.91 倍便益が多いことが示された。新生児のタンデムマススクリーニング導入は費用対効果的であると結論づけられた。

1QALY 獲得に必要な費用は 273 万円であった。1 QALY 獲得に対して社会的許容される金額については、日本では 600 万円とされている²⁾。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、国によって異なっているがおよそ日本と同程度とされている。

参考文献

- (1) 大日康史、菅原民枝：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,新しい新生児マススクリーニング体制に関する研究,平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金研究報告書
- (2) 長谷川有紀、遠藤充、小林弘典、山口清次：2005 年に島根大学で診断した有機酸・脂肪酸代謝異常の発症形態と予後の検討,新しい新生児マススクリーニング体制に関する研究,平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金研究報告書
- (3) 重松陽介、新しい新生児マススクリーニング体制に関する研究,平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金研究報告書
- (4) 大日康史：QALY あたりの社会負担の上限に関する調査研究,医療と社会,13 [3]; 2003.
- (5) 大日康史、菅原民枝：1 QALY 獲得に対する最大支払い意思額に関する研究,医療と社会,16(2); 157-165, 2006.
- (6) 福士勝、藤田晃三、梅橋豊蔵、山口清次：新生児スクリーニング検査施設基準—新生児スクリーニングの適切な検査費用の検討—,新しい新生児マススクリーニング体制に関

する研究, 平成 18 年度厚生労働科学研究費
補助金研究報告書

- (7) 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 : Expanding screening for rare metabolic disease in the newborn: an analysis of costs, effect and ethical consequences for decision-making in Finland. : Acta Paediatr 2005;94(8):1126-36.
- (8) Insinga RP, Laessig RH, Hoffman GL : Newborn screening with tandem mass spectrometry: examining its cost-effectiveness in the Wisconsin Newborn Screening Panel. J Pediatr. 2002;141(4):524-31. Erratum in: J Pediatr. 2003;142(1):56.
- (9) Schoen EJ, Baker JC, Colby CJ, To TT :

Cost-benefit analysis of universal tandem mass spectrometry for newborn screening. Pediatrics. 2002; 110(4):781-6.

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1) Ohkusa Y, Sugawara T : An Examination of Cost-Effectiveness Analysis of MS/MS New Born Screening in Japan. The 6th Meeting of the International Society for Neonatal Screening. Awaji, September 16-19, 2006

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 代謝異常の患者数

		発現率 (分の1 人)	ソ ー ス	発現 率 1000 人あ たり	代謝 異常 の患 者数
有機酸 代謝異 常症	メチルマロン酸血症(MMA)	83000	A	0.012	14.46
	プロピオン酸血症(PPA)	35000	A	0.029	34.29
	グルタル酸血症1型	100000	A	0.010	12.00
	グルタル酸血症2型	150000	A	0.007	8.00
	3-ケトチオラーゼ欠損症	500000	C	0.002	2.40
	イソ吉酸血症	500000	C	0.002	2.40
	メチルクロトニルグリシン尿症	500000	C	0.002	2.40
	HMG 血症	500000	C	0.002	2.40
マルチプルカリボキラーゼ欠損症	200000	C	0.005	6.00	
β酸化 異常症	VLCAD欠損症(極長鎖アシル CoA 脱水素酵素)	150000	A	0.007	8.00
	MCAD欠損症(中鎖アシル CoA 脱水素酵素)	100000	A	0.010	12.00
	CPT1欠損症(カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ)	200000	A	0.005	6.00
	CPT2欠損症(カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ)	300000	A	0.003	4.00
	TFP(LCHAD)欠損症	500000	C	0.002	2.40
	TRANS 欠損症	1000000	C	0.001	1.20
	全身性カルニチン欠乏症	50000	C	0.020	24.00
アミノ 酸代謝 異常	高チロジン血症1型	1000000	C	0.001	1.20
	シトルリン血症(1型)	1000000	C	0.001	1.20
	アルギニノコハク酸尿症	300000	C	0.003	4.00

注:年間出生数は120万人を仮定

A:重松陽介:新しい新生児マススクリーニング体制に関する研究,平成16年度厚生労働科学研究費補助金研究報告書

B:長谷川有紀、遠藤充、小林弘典、山口清次:2005年に島根大学で診断した有機酸・脂肪酸代謝異常の発症形態と予後の検討,新しい新生児マススクリーニング体制に関する研究,平成17年度厚生労働科学研究費補助金研究報告書

C:専門家意見

表 2. 代謝異常の自然史

		死亡 (%)	重症 (%)	軽症 (%)	ソース
有機酸 代謝異 常症	メチルマロン酸血症 (MMA)	25.93	11.11	48.15	B
	プロピオン酸血症 (PPA)	40.00	20.00	20.00	B
	グルタル酸血症 1 型	0.00	100.00	0.00	B
	グルタル酸血症 2 型	33.33	0.00	0.00	B
	3-ケトチオラーゼ欠損症	50.00	0.00	50.00	C
	イソ吉酸血症	50.00	0.00	50.00	C
	メチルクロトニルグリシン尿症	15.00	15.00	0.00	C
	HMG 血症	25.00	25.00	0.00	C
	マルチプルカリボキラーゼ欠損症	30.00	70.00	0.00	C
β 酸化 異常症	VLCAD欠損症 (極長鎖アシル CoA 脱水素酵素)	0.00	0.00	0.00	B
	MCAD欠損症 (中鎖アシル CoA 脱水素酵素)	0.00	0.00	0.00	B
	CPT1欠損症 (カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ)	16.67	0.00	0.00	B
	CPT2欠損症 (カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ)	6.25	12.50	6.25	B
	TFP(LCHAD)欠損症	0.00	80.00	20.00	C
	TRANS 欠損症	90.00	0.00	0.00	C
	全身性カルニチン欠乏症	50.00	0.00	0.00	C
アミノ 酸代謝 異常	高チロジン血症 1 型	90.00	0.00	0.00	C
	シトルリン血症 (1 型)	90.00	0.00	0.00	C
	アルギニノコハク酸尿症	50.00	0.00	0.00	C

A: 重松陽介:新しい新生児マススクリーニング体制に関する研究,平成16年度厚生労働科学研究費補助金研究報告書

B:長谷川有紀、遠藤充、小林弘典、山口清次:2005 年に島根大学で診断した有機酸・脂肪酸代謝異常の発症形態と予後の検討,新しい新生児マススクリーニング体制に関する研究,平成17年度厚生労働科学研究費補助金研究報告書

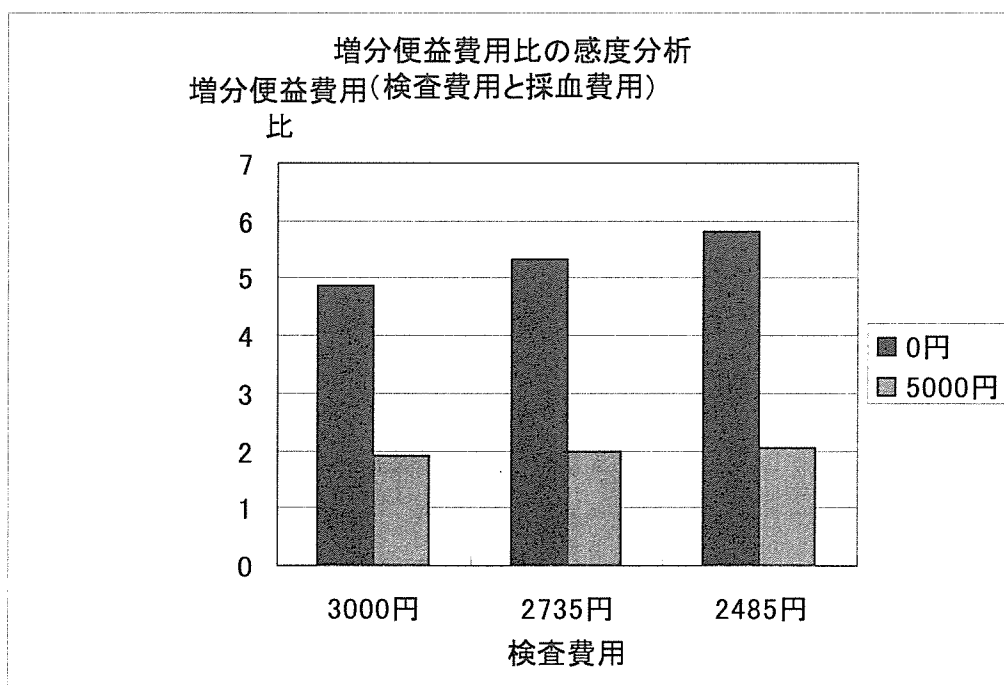
C: 専門家意見

表 3. ベースケースでの費用対効果分析

	増分便益費用比	増分便益	増分費用	増分純便益	1QALY 獲得に必要な費用
ベースケース	1.91	164 億円	75 億円	89 億円	273 万円

表 4. 感度分析

採血費用	検査費用	増分便益費用比	増分純便益	1QALY 獲得に必要な費用
5000 円 (ベース)	3000 円 (ベース)	1.91	89 億円	273 万円
5000 円	2735 円	1.97	92 億円	262 万円
5000 円	2485 円	2.04	95 億円	251 万円
0 円	3000 円	4.89	149 億円	553 万円
0 円	2735 円	5.34	152 億円	437 万円
0 円	2485 円	5.83	155 億円	328 万円



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

多段階スクリーニング検査法の最適化に関する検討

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は、無自覚無症状の患者を見落としすることなく確実に診断することが前提である。大多数が正常者である集団全体を対象としたスクリーニング検査では効率や費用面から複数の検査を組み合わせた多段階の検査体制を構築するのが一般的である。今回、これまでの研究班の成果より得られた有病率の推計値を用いて、複数の方法を組み合わせてスクリーニング検査態勢を構築する上での費用及び効果を検討した。具体的には、感度及び特異度が高いスクリーニング検査を2回実施する方法と、第1段階として費用は半分であるが感度及び特異度がやや低い検査を実施した後に感度及び特異度が高い検査を第2段階検査として実施する方法を比較した。その結果、スクリーニング検査全体の診断の正確性には最初に実施する検査の感度にもっとも強く影響されることが明らかになった。また、検査カットオフラインの検討によって、診断の正確性を同じとした上でスクリーニング検査全体に必要な費用が約40%軽減可能な組み合わせが存在することが試算された。マス・スクリーニング検査体制を構築する上では複数の検査を効率的に組み合わせるための検証が必須である。

研究組織

研究協力者：谷原真一（福岡大学医学部衛生学）

主任研究者：山口清次（島根大学医学部）

研究協力者：頼藤貴志（岡山大学大学院
衛生学・予防医学分野）

A. 緒言

マス・スクリーニング検査の目的は、無自覚無症状の状態に疾病を有する者を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。新生児マス・スクリーニング検査の実施において留意すべき点は、検査対象者の状況が臨床現場と大きく異なることである。具体的には、新生児の全数という非常に多数を対象とすることと、対象者のほとんどは疾病を有しておらず健康であることである。そのため、診断の正確性が高くと、侵襲性の高い検査や多額の費用を必要とする検査をマス・スクリーニング検査として実施するのではなく、診断の正確性や費用を考慮しつつ複数の検査を段階的に実施することが一般的である。

今回、これまでの研究班の成果より得られた有病率の推計値を用い、スクリーニング検査の感度、特異度、費用など複数の観点から多段階スクリーニング検査体制を構築する上での費用及び効果を推計し、多段階スクリーニング検査体制の最

適化について検討した。

B. 方法

タンデムマス法など、今後の新生児マス・スクリーニング検査で利用される可能性の高い検査方法は複数の異なる疾患を同時に検査可能であるが、便宜上、単一の疾病に対するスクリーニング検査と見なした。スクリーニング検査の効果の設定については、治療によるQOLの改善や死亡・後遺症の減少による便益を考慮した検討がしばしば行われているが、今回は新生児マス・スクリーニング検査で発見可能な患者数を検証すべき効果として設定した。

スクリーニング検査の正確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り、陽性反応