

分担研究課題：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

研究分担者 山口清次 島根大学医学部教授

研究要旨：新生児代謝異常マススクリーニングの新しい技術であるタンデムマスの導入が検討されている。この新しいマススクリーニングの対象疾患を検討する上で、疾患の発見頻度や自然歴を明らかにすることは不可欠である。そこでタンデムマスのパイロットスクリーニングで発見された患者を対象に発見頻度や予後を調査した。2001 年から 2009 年 11 月末までに、タンデムマスによる新生児マススクリーニングで診断された症例は 87 例で、発見頻度は約 1 : 9,000 人と計算された。疾患の内訳は有機酸代謝異常症が 50 例、脂肪酸β酸化異常症 27 例、アミノ酸代謝異常症 10 例であり、PKU など現行のマススクリーニングで発見されるアミノ酸代謝異常症の診断も問題はなかった。さらに、2001 年から 2008 年末までにタンデムマスで発見された有機酸・脂肪酸代謝異常症を対象に 2009 年末までの予後を検討した。予後が明らかとなった 71 例（有機酸代謝異常症 45 例、脂肪酸β酸化異常症 26 例）のうち、いずれも約 90%の症例が正常発達を獲得した。一方、診断までに発症した症例は 3 例あり、全員が死亡していた。また新生児発症 2 例を含む 4 例に発達障害がみられた。現時点では、タンデムマスによる新生児マススクリーニングによって 1) 現行のガスリー法で診断されるアミノ酸代謝異常症 3 疾患に比べて、はるかに高い頻度で代謝異常症を診断できること、2) 発見された症例では、短期的な予後は非常に良好であることが明らかとなった。しかし発症症例には軽症型が少なからず含まれている可能性や、新生児期に発症するような重症型に対してはスクリーニングの有用性が低い可能性も示唆された。これらの自然歴を明らかにするためにも、追跡システムの構築が強く望まれている。

A. 研究目的

タンデムマス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が一部の地域を対象に開始され、短期的ではあるが、疾患頻度や予後について情報が集まりつつある。このスクリーニングで新しく追加される疾患が有機酸・脂肪酸代謝異常症である。これらは稀少疾患であるが、治療によって正常発育・発達を獲得できるものがあり、費用対効果の面からも情報の収集がきわめて重要である。

また我が国ではどのような疾患が多いのかを明らかにすることは、我が国の実情に即したスク

リーニングを行う上で必要となる。我々はパイロットスタディの症例を対象に発見頻度と予後を検討し、発症後診断例との予後との比較を行った。

B. 研究方法

1) タンデムマスによる新生児マススクリーニング発見例の把握

2001 年 1 月から 2009 年 11 月の期間に、パイロットスタディに参加している全国 5 施設（島根大学、福井大学、札幌市衛生研究所、東京等予防医学協会、熊本・化血研）において、診断症例数を調査した。

2) 有機酸・脂肪酸代謝異常症のマススクリーニング発見症例と発症後診断症例における予後比較

2001年1月から2008年12月末に診断された有機酸・脂肪酸代謝異常症例で、2009年末時点で主治医から確認の取れた患者の予後について検討した。さらに、マススクリーニング診断症例と発症後診断症例との予後の比較を行った。

なお本研究への参加について、主治医から家族へインフォームド・コンセントを行っていただき、同意を得られた症例を対象に調査を行った。

C. 研究結果

1) タンデムマスによる新生児マススクリーニング発見症例

2001年から2009年11月までに新生児マススクリーニングで発見された症例は計87例であった。これはスクリーニングを受けた新生児全体の約0.9%にあたり、発見頻度は約1/9,000人と計算された。

発見された疾患の内訳は、有機酸代謝異常症が50例、脂肪酸β酸化異常症が27例、アミノ酸代謝異常症が10例であった。現行の新生児マススクリーニングで診断されたフェニルケトン尿症(PKU)などのアミノ酸代謝異常症例も本方法で診断可能で、診断精度に遜色はなかった。

2) 有機酸・脂肪酸代謝異常症のマススクリーニング発見症例と発症後診断症例における予後比較

新生児マススクリーニング症例で予後が確認されたのは71例であった。同じ期間中に診断された発症後症例で、予後について情報が得られた152例を対象に比較検討した。

ア) 新生児マススクリーニング発見症例 (表1)

タンデムマスによる新生児マススクリーニングで診断された71症例の内訳は、有機酸代謝異常症が45例、脂肪酸代謝異常症は26例であった。

有機酸代謝異常症例では、マススクリーニング時には既に症状が出現していた新生児発症例4例を含む5例が死亡、もしくは発達障害をきたしており、40症例(89%)が正常発達を獲得していた。

脂肪酸β酸化異常症例でも新生児発症の1例は死亡した。経過経過中に発作を生じた1例に現時点で軽度の発達障害がみられていた。その他の24症例(92%)は正常に発達していた。

表1: マススクリーニング発見症例の予後

代謝異常/ 予後	正常発達	発達障害	死亡
有機酸 (45例)	40 (89%)	3 (7%)	2 (4%)
脂肪酸β酸化 (26例)	24 (92%)	1 (4%)	1 (4%)

イ) 発症後診断症例 (表2)

発症後診断症例152例のうち、有機酸代謝異常症は108例、脂肪酸β酸化異常症が44症例であった。

有機酸代謝異常症では32/108例(30%)が死亡し、56例(52%)に何らかの発達障害がみられており、正常発達は20例(18%)であった。特に新生児期に発症した52例に限ると24/52例(46%)と約半数が死亡しており、正常発達は5例(10%)のみで、非常に予後不良であった。

脂肪酸β酸化異常症では、23/44症例(52%)で正常発達を獲得していたが、死亡例も12症例(28%)あり、9症例(20%)では発達障害を残しており、必ずしも予後良好ではなかった。

表2: 発症後診断症例の予後

代謝異常/ 予後	正常発達	発達障害	死亡
有機酸 (108例)	20 (18%)	56 (52%)	32 (30%)
脂肪酸β酸化 (44例)	23 (52%)	9 (20%)	12 (28%)

D. 考察

今回の研究で以下のことが明らかとなった。

1) タンデムマスによる新生児マススクリーニングで発見される代謝異常症の頻度

全国でタンデムマスによるマススクリーニングを受けた新生児数はパイロットスタディの開始時には3～4万であったが、2009年には約23万人と我が国で出生する新生児全体の約1/5にまで増加した。これに伴い、単年度あたりの代謝異常症の発見症例数も増加しているが、毎年の発見頻度は約1/9,000人で大きな変化はみられなかった。この発見頻度は欧米の1/4,000～5,000人の頻度に比べると低いが、現行のマススクリーニングで発見されるアミノ酸代謝異常症3疾患の頻度と比較すると、高い発見頻度を示していた。これは新生児マススクリーニングが元来目的としてきた子どもたちの健全な発達の支援に、新しい技術がさらに貢献できる可能性を示している。

2) 新生児マススクリーニングで発見される有機酸・脂肪酸代謝異常症例の予後

今回行った8年間の症例を対象とした予後の検討で、タンデムマスによる新生児マススクリーニングによる早期発見により、有機酸代謝異常症と脂肪酸β酸化異常症の症例の約90%が正常発達を獲得できていることが明らかとなり、短期的な予後について非常に良好であることが示された。

しかし、有機酸代謝異常症では以前から指摘されているが、プロピオン酸血症のように発症しないような軽症例を多く拾い上げている可能性が現時点では否定できない。一方、スクリーニング前に発症するような重症型に対しては救命が困難な症例もあった。稀少疾患の真の費用対効果を明らかにするためには、特に軽症例の自然歴についての長期的なフォローが必要であり、登録・追跡・解析システム構築が強く望まれる。

またMCAD欠損症のような脂肪酸β酸化異常症は、通常は元気に過ごしていても乳幼児期に低血糖発作などで発症することがあり、障害などが起こらないように十分な注意が必要である。一般小児科医にこれらの代謝異常に対する知識を広め、普段の生活指導と急性期の対処方法を十分に知ってもらうことが良好な予後の獲得に重要で

ある。

E. 結論

タンデムマスによる新生児マススクリーニングによって1) 現行のガスリー法で診断されるアミノ酸代謝異常症3疾患に比べて、はるかに高い頻度で代謝異常症を診断できること、2) 発見された症例では、短期的な予後は非常に良好であることが明らかとなった。しかし発見症例には軽症型が少なからず含まれている可能性や、新生児期に発症するような重症型に対してはスクリーニングの有用性が低い可能性も示唆された。これらの自然歴を明らかにするためにも追跡システムの構築が強く望まれている。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 真々田容子, 村田敬寛, 谷口歩美, 長谷川有紀, 鈴木徹臣, 幸田恭子, 那須野聖人, 渡邊敏明, 山口清次, 石黒精: 牛乳蛋白アレルギー児に発症したアミノ酸調整粉末哺育によるビオチン欠乏症. *アレルギー* 57: 552-557, 2008
- 2) 山田健治, 小林弘典, 遠藤充, 長谷川有紀, 白石英幸, 山口清次: ピボキシル基をもつセフェム系抗菌薬 11 日間投与後に 2 次性カルニチン欠乏症を来した 2 歳男児例 *日本小児科学会雑誌* 112: 1382-1385, 2008
- 3) Purevsuren J, Fukao T, Hasegawa Y, Fukuda S, Kobayashi H, Yamaguchi S: Study of deep intronic sequence exonization in a Japanese neonate with a mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Mol Genet Metab.* 95: 46-51, 2008
- 4) Tajima G, Sakura N, Shirao K, Okada S, Tsumura M, Nishimura Y, Ono H, Hasegawa Y, Hata I, Naito E, Yamaguchi S, Shigematsu Y, Kobayashi M: Development of a new enzymatic diagnosis method for very-long-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency by detecting 2-hexadecenoyl-CoA production and its application in tandem mass spectrometry-based selective screening and newborn

- screening in Japan. *Pediatr Res*. 64: 667-72, 2008
- 5) Kawana S, Nakagawa K, Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamaguchi S: Improvement of sample throughput using fast gas chromatography mass-spectrometry for biochemical diagnosis of organic acid disorders. *Clin Chim Acta*. 392: 34-40, 2008
 - 6) Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Mushimoto Y, Li H, Fukuda S, Shigematsu Y, Fukao T, Yamaguchi S: A novel molecular aspect of Japanese patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD): c.449-452delCTGA is a common mutation in Japanese patients with MCADD. *Molecular Genetics and Metabolism* 96(2): 77-79, 2009
 - 7) Tsuburaya R, Sakamoto O, Arai N, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Shigematsu Y, Takayanagi M, Ohura T, Tsuchiya S: Molecular analysis of a presymptomatic case of carnitine palmitoyl transferase I (CPT I) deficiency detected by tandem mass spectrometry newborn screening in Japan. *Brain & Development*, in press
 - 8) Korematsu S, Kosugi Y, Kumamoto T, Yamaguchi S, Izumi T: Novel mutation of early, perinatal-onset, myopathic-type very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatric Neurology* 41(2): 151-153, 2009
 - 9) Purevsuren J, Fukao T, Hasegawa Y, Kobayashi H, Li H, Mushimoto Y, Fukuda S, Yamaguchi S: Clinical and molecular aspects of Japanese patients with mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* 98(4): 372-377, 2009
 - 10) Li H, Fukuda S, Hasegawa Y, Kobayashi H, Purevsuren J, Mushimoto Y, Yamaguchi S: Effect of heat stress and bezafibrate on mitochondrial β -oxidation Comparison between cultured cells from normal and mitochondrial fatty acid oxidation disorder children using in vitro probe acylcarnitine profiling assay. *Brain & Development*, in press
 - 11) Mushimoto Y, Hasegawa Y, Kobayashi H, Li H, Purevsuren J, Nakamura I, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S: Enzymatic evaluation of glutaric academia type I by an in vitro probe assay of acylcarnitine profiling using fibroblasts and electrospray ionization /tandem mass spectrometry (MS/MS). *Journal of Chromatography B* 877: 2648-2651, 2009
 - 12) 山口清次: 新生児突然死の予防: タンデムマスによる早期発見. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 45(4): 973-976, 2009
 - 13) 虫本雄一, 小林弘典, 長谷川有紀, 坂本 修, 大浦敏博, 山口清次: 経過中血液ろ紙分析でカットオフ値を下回った極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症の2例: 血清分析の必要性. *日本マス・スクリーニング学会誌* 19(3): 255-259, 2009
 - 14) 虫本雄一, 小林弘典, 長谷川有紀, 李 紅, 福田誠司, 近藤陽一, 脇口 宏, 藤枝幹也, 高杉尚志, 山口 結, 吉良龍太郎, 原 寿郎, 山口清次: 中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症日本人 5 症例の発症形態の検討. *日本小児科学会雑誌* 113(12): 1800-1804, 2009
 - 15) 山口清次: ビオチン欠乏症. 五十嵐隆編: *小児科臨床ピクシス 7, アトピー性皮膚炎と皮膚疾患*, 5 章まれな皮膚疾患, 中山書店, 東京, pp226-227, 2009
- G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

表 1. 発症後診断例の発症時期のまとめ

	新生児期	乳児期	幼児期	学童期以降
有機酸代謝異常症(OAs)	48%	20%	21%	12%
脂肪酸代謝異常症(FAODs)	19%	41%	30%	10%

図 1. 発症後に診断された有機酸代謝異常症の発症時期と予後 (N = 108)

疾患名	新生児期		乳児期		幼児期		学童期~	
	出生時	1m	1y	6y	50y			
尿素サイクル異常症 (OTC欠損症等)	○ △ X	○ △ X	○ △ X	○ △ X	○ △ X	○ △ X	○ △ X	○ △ X
メチルマロン酸血症	○ △ X	○ △ X	○ △ X	○ △ X	○ △ X	○ △ X	○ △ X	○ △ X
プロピオン酸血症	△ X	△ X	△ X					
マルチプルカルボキシラーゼ欠損症	△ X	○						
グルタル酸血症1型		△ X						
複合型グリセロールキナーゼ欠損症	△ X							
イソ吉草酸血症	○							
アルカプトン尿症								○ △ X
MCC欠損症		○						△
その他		4HB X	MGA X	Qxo X	2HG △			

○: 正常 △: 発達障害 X: 死亡

図 2. 発症後に診断された脂肪酸代謝異常症の発症時期と予後 (N = 44)

疾患	0~1m	1~12m	1y~2y	2y~6y	6y~
全身性カルニチン欠乏(3)		●		●	●
CPT1 (1)				✕	
CPT2 (4)	△	●	●●		
GA2 (12)	△ X X	●●●●●●●●			☆
VLCAD (10)		●●●●●●●●	●	☆	☆☆☆
MTP (3)	X X	●			
MCAD (7)		● △	●●●●●	●	
βKT (3)		●	● ✕		
HMG血症(1)		●			

△: 非特異的所見、●: 急性脳症様、☆: 骨格筋症状
○: 後遺症あり、x: 死亡

表 2. 発症後診断例とスクリーニング例の予後の比較

		正常発達	発達障害あり	死亡
OAs	発症後診断例	18(%)	52(%)	30(%)
	スクリーニング例	89	7	4
FAODs	発症後診断例	52	20	28
	スクリーニング例	92	4	4

分担研究課題：新生児マススクリーニング検査済み乾燥濾紙血液検体の
保管と目的外使用に関する研究

研究分担者 芳野 信 久留米大学医学部教授

研究要旨：タンデムマスによる新生児マススクリーニング検査技術の開発のための検査後濾紙血の活用（目的外使用）に関する説明と同意取得にあたり必要な説明内容を明らかにし、その標準化を図る目的で、1. 一般市民、PKU 親の会会員、医療職の意識調査ならびに、2. 現在タンデムマスなどの試験研究を実施中の施設で使用されている説明と同意書を収集し記載内容の分析を行った。その結果、一般市民は新生児マススクリーニング事業自体の認知度が低い、しかし、目的の如何を問わず、一般市民では最低 53.4%、それ以外では PKU 親の会会員、医療職のいずれも保管および目的外使用には 66.8%以上が肯定的で、否定的意見は最高 10.5%と、おおむね肯定的であることがわかった。また試験研究施設の説明書の分析では現行の 6 疾患に関する説明、検査費用、個人情報に関する情報など基本的な項目は全ての資料で網羅されていたが、新しい対象疾患の選定と説明および検査済み濾紙血の長期保管に関する記載については今後、検討の余地があることが明らかになった。

研究協力者

鈴木智恵子	久留米大学小児科
渡辺順子	久留米大学小児科
佐藤ゆき	国立環境研究所
原田正平	国立成育医療センター研究所
掛江直子	国立成育医療センター研究所
顧 艶紅	国立成育医療センター研究所
加藤忠明	国立成育医療センター研究所
新宅治夫	大阪市立大学小児科
大和田操	女子栄養大学
梅橋豊蔵	熊本保健科学大学
福士 勝	札幌市衛生研究所

A. 研究目的

タンデムマスによる新生児マススクリーニング(NBS)の開発にあたり、検査済み濾紙血(RDBS)の保管と目的外使用を社会的合意を得た上で行うためにはどのような条件が必要かを考える基礎資料とするために、一般市民、患者、医療職の意識調査を行う、また現在使用されてい

るタンデムマスによる検査の試験運用への参加に関わる説明書の内容を分析し、どのような項目が必要と考えられているか、またさらに必要な事項は何かを明らかにすること。

B. 研究方法

一般市民、PKU 親の会会員、一般病院医療職、子ども病院職員、小児科医、産婦人科医、マススクリーニング学会(JMS)会員の 7 群を対象として 8 設問からなるアンケート調査を行った。自由記載はテキストマイニングで分析した。

平成 21 年 8 月～同 9 月 30 日の時点でタンデムマスによる NBS の試験運用実施中または導入している施設 (N=18) に使用している説明書と同意書の提供を依頼し、その記載項目を分析した。

C. 研究結果

1. 意識調査

回収率は 36.2% (PKU 親の会会員) ～66.4% (JMS 会員)であった。

設問 1. NBS の認知度：一般市民では 26.6%と低かったがその他の群では 82.0%以上が知っていた。

設問 2. NBS の必要性：71.7%(一般市民)以上が肯定的であった。

設問 3. NBS に関係する研究への目的外使用：一般市民では 55.4%が、それ以外は 66.8%以上が肯定的であった。

設問 4. 法医学的使用：74.0%(一班市民)以上が肯定的であった。

設問 5. 自分自身または家族の健康問題の研究への使用：一般市民は 63.1%が、それ以外は 76.3%以上が肯定的であった。

設問 6. 他人(社会)の健康問題の研究への使用：一般市民は 53.4%が、それ以外は 70.5%以上が肯定的であった。

設問 7. 自分自身または家族の健康問題の研究のための長期保存：一般市民は 63.1%が、それ以外は 76.3%以上が肯定的であった。

設問 8. 他人(社会)の健康問題の研究のための長期保存：一般市民は 59.9%が、それ以外は 70.9%以上が肯定的であった。

いっぽう否定的意見は最高 10.5%(設問 6、産婦人科医)であった。

自由記述の分析では“個人情報”に関しては一般市民もそれ以外も等しく関心を寄せているが、“同意の有無”については医療関係者は関心が高いが、一般市民と PKU の親の会会員は低かった。逆に、“医学の進歩”については一般市民と PKU の親の会会員は関心が高いが、医療関係者はむしろ低かった。

2. 説明資料の内容分析

1) 回収率：資料提供を依頼した 18 施設のうち 12 施設から回答があり、うち 11 施設から資料の提供があり。残りの 1 施設は資料がないとの回答があった。

2) 記載内容の分析：入手できた資料の少なくとも 1 資料で記載されている以下の 10 項目についてその内容を分析した。

(1) 現行 6 疾患に関する説明：11 資料の全てで

記載されている。

(2) 現行 6 疾患以外(その他)の疾患：対象疾患名を具体的に記載(N=6)、対象疾患群名称(有機酸、脂肪酸代謝異常、ファブリー病など)のみ(N=5)

(3) 新しい検査法に関する説明：‘タンデムマス’と言う具体的表記(N=6)、それ以外(N=5)

(4) 個人情報の保護：全ての資料に記載あり

(5) 検査費用に関する説明：全資料で記載あり

(6) NBS のシステムに関する説明：システム全体に関する説明(N=1)、検査施設に関する説明(N=3)、記載なし(N=6)

(7) 検査済み濾紙血の保管：保管期間明示(N=2、5年、10年)、研究上必要なときに保管するとの記載(N=1)、記載なし(N=8)

(8) 検査申込書及び同意書：全資料で収載(N=11)

(9) 同意の撤回：撤回書あり(N=3)、撤回に関する説明のみあり(N=2)、撤回に関する記載なし(N=6)

(10) 検査に関する Q & A：あり(N=4)、なし(N=7)。

D. 考察

意識調査の結果、NBS 事業の社会的認知度は低く、啓発が必要と考えられたが、検査済み濾紙血の目的外使用と長期保存は、一般社会人と医療職の間に多少の意識の乖離はあるものの、社会的に受容されるものと考えられた。

また現行の説明書には、現行 6 疾患に関する説明、検査費用、個人情報の保護必要項目など必要項目が盛られているが、1. タンデムマス検査の対象疾患の統一、2. 新生児マススクリーニング検査の体制に関する説明、3. 濾紙血の長期保存の目的と保存期間に関する説明、検査に関する Q&A、撤回書の添付については今後、検討が必要である。

E. 結論

検査済み濾紙血の保管と目的外使用は社会的

に容認されると考えられる。また、現在試験研究用に使用されている説明と同意書は6疾患に関する説明、検査費用、個人情報に関する情報など基本的な項目は全ての資料で網羅されていたが、新しい対象疾患の選定と説明および検査済み濾紙血の長期保管に関してはまだ検討の余地がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 芳野 信：有機酸代謝異常症 2 Meet the Expert 症例から学ぶ先天代謝異常症. 日本先天代謝異常学会編集. 診断と治療社（東京）2009；103-105. 総頁数 237.

2) 大平智子、家村素史、芳野 信：先天性心疾患・知的障害を合併したマターナルフェニルケトン尿症の1例 症例から学ぶ先天代謝異常症. 日本先天代謝異常学会編集. 診断と治療社（東京）2009；43-44. 総頁数 237.

3) 渡邊順子：新生児マススクリーニングでロイシン高値を指摘された新生児例 症例から学ぶ先天代謝異常症. 日本先天代謝異常学会編集. 診断と治療社（東京）2009；52-53. 総頁数 237.

4) 岡田純一郎：出生後早期に意識障害を伴う進行性の中樞神経症状を認めた男児 症例から学ぶ先天代謝異常症. 日本先天代謝異常学会編集. 診断と治療社（東京）2009；70-73. 総頁数 237.

5) 原田英明：急速に進行する意識障害で入院、短期間で死亡した成人・思春期男性の2症例 症例から学ぶ先天代謝異常症. 日本先天代謝異常学会編集. 診断と治療社（東京）2009；74-77. 総頁数 237.

6) Fujii C, Sato Y, Harada S, Kakee N, Gu Y-H, Kato T, Shintaku H, Owada M, Hirahara F, Umehashi H, Yoshino M. Extended use and long-term storage of newborn screening blood spots in Japan. *Pediatr Int*, doi 10.1111/j.1442-200X.2010.03018.x

7) 芳野 信、渡邊順子、大平智子、原田なをみ：フェニルケトン尿症-より良きキャリアオーバーをめざして- 日本臨床 2010；68：123-126.

2. 学会発表

1) Watanabe Y, Suda K, Yano S, Yoshino M: Congenital porto-systemic shunt as one of the common causes of secondary galactosemia in newborn. 11th International Congress of Inborn Errors of Metabolism 2009. 8.29-9.2 (San Diego)

2) 七種朋子、今城 透、渡邊順子、坂西順平、岡田純一郎、大矢崇志、芳野 信、松石豊次郎、大部敬三：ピオチン欠乏による二次性ホロカルボキシラーゼ欠損症を来した8ヶ月女児 第456回日本小児科学会福岡地方会例会 2009.10.10 (福岡)

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

分担研究課題：小児慢性特定疾患情報データベースの自動抽出を目的とした
病院情報システムデータベースの構造最適化に関する研究
— 情報粒度と情報精度の関係分析 —

研究分担者 根東義明 東北大学大学院医学系研究科医学情報学分野教授

研究要旨：小児慢性特定疾患情報データベースに対して、病院情報システムからの自動データ抽出を行う場合、病院情報システム側のデータ構造が内包する問題点を情報粒度と情報精度の面から検討した。病名と検体検査結果は、情報粒度の側面からは、データベースとの整合性が高く、コンピュータでの自動データ抽出が容易だが、処方箋は、指示の情報粒度が小慢 DB で期待されるレベルに対して粗すぎ、正確な自動抽出は不可能と考えられた。一方、病院情報システムに記載された情報の精度を検討した結果、病名・処方箋・検査のいずれもが、物流および会計との整合性が高い一方、医療行為としての精度は劣悪であり、医療者自身による再監査無しには、臨床研究に自動抽出して臨床研究に用いることは困難であることが明らかとなった。今後、小児慢性特定疾患情報データベースにおける自動データ抽出を検討するに当たっては、とりわけ情報精度に関する研究の発展が急務であると考えられた。

A. 研究目的

小児慢性特定疾患情報データベース（以下小慢 DB と略）を効率よく構築するためには、電子カルテシステムから情報を自動的に抽出し、その形を適切に整形することによって、正確で的確な入力情報にすることが最も基本的作業であるが、残念ながら現在医療機関で利用されている病院情報システム（以下 HIS と略）からこうした基本情報を自動抽出するためには、いくつかの障害が存在している。

本研究では、こうした問題点のうちでもとくに重要と考えられる、HIS 内に包含される情報自体の持つ問題点について、その実際を明らかにすることにより、単に小慢 DB への自動変換ツールを作成することを目的とするのではなく、自動変換が可能となるために必要となる HIS におけるデータ形式はどのようなものであり、またどのような入力手法が求められているのかに関して、実際に診療現場で利用されている医療情報システム

のデータ構造や表示形式を検討することでその課題を明らかにしようとするものである。

B. 研究方法

東北大学病院に現在導入されている HIS において利用されている医療行為情報のうち、病名・処方箋・検査について、それらの構造を検証し、とりわけ小慢 DB へのデータの自動抽出に際して問題となることが予想される入力情報の正確性についての検証を行うため、HIS のテスト系に入力されているダミー患者情報から、病名・処方箋および検査情報を無作為に抽出し、その構造を検証した。

実際には、病名については、その開始日・終了日や病名の正確な記載における問題点についての検証を行い、処方箋については処方箋入力が入力計画とどの程度一致し得るかに関する論理検証を進め、検査情報については検査時間や実施結果の入力に関する正確性の検証を行った。

(倫理面への配慮)

本研究では、実際の患者情報を利用した検討を行うことはせず、一方で実際に医療機関に導入されている HIS で利用されているデータ構造やその表示内容を検討することにより、倫理面での研究上の問題点を解消している。

C. 研究結果

東北大学病院 HIS のテスト系に入力したテスト患者データから、ランダムに病名、処方、検査の各情報を抽出し、その構造の検証を行った。

(1) 病名に関する検証

小慢 DB に收容されるべき病名情報との比較検討から、以下の点がデータ自動転送上の重要課題として挙げられた。

a. HIS で利用している病名が国際標準病名 ICD-10 に基づいているため、主病名を含め、一部小慢 DB に移行する場合に目視での確認を要する内容がみられた。保険請求上の不整合性から、病名を臨床的視点において正確に記載することが出来ないままとなっている事例も予想され、自動化に際しては重大な課題であると考えられた。

b. 標準病名に相当しない病名が記載されないため、本来記載されるべきであったであろう病名が付与されず、データの正確性という観点からは、データ欠落という問題が生じる可能性が明らかだった。

c. 病名の開始日に関する記載が、医療機関受診日に限定されるため、実際に発症した疾患の発症日が特定できず、保険請求に偏った情報として記録されていることが明らかだった。結果的に、診療管理上の不整合性はないものの、臨床医学的観点からは意味のない発症日が記載されているという問題が存在することが明らかとなった。

(2) 処方に関する検証

a. 処方日数の記載が処方薬の受け渡し日数であり、実際に内服指示と受け渡し日数が異なることが日常的に当然となっている医療現場の実態に即していないことが確認された。この結果、受け渡し日数が処方箋に優先して記載されており、

医療行為としての処方日数が情報から欠落すると考えられた。

b. 薬剤の受け渡しを必要としない処方に関しては、情報システム内に記載することができないという重大な論理欠陥が現在の処方箋システムに存在することが明確化した。その結果として、処方箋から処方薬の全体像を把握することそのものすらも問題があることも顕在化した。

c. 内服の開始日について、記載を定型化する情報構造がなく、正確な内服行為が記載内容から把握できないことがわかった。この他、実際に内服されたかどうかについての記載が、処方箋記載方法自体が内服の回毎の記載手法を取っていないために、把握が全くできない記載構造であり、内服実施のデータ包含自体が不可能という重大な課題を指摘せざるを得なかった。

(3) 検査に関する検証

a. 検査データについては、標準コードの問題はあるものの、比較的データ構造が明確であるため、検査オーダが伝票形式であっても、個々の情報については十分な粒度をもつものが大半であった。

b. 一部には、検査オーダ時には発生しない結果項目を発生させる検査情報があり（尿検査や細菌検査など）、これらに対する情報システムとしての粒度の整理が正確性のために必要であることが明らかとなった。

c. 検査日時に関する情報の入力が煩雑であるために、とりわけ検査日は問題が小さいものの、検査時間に関する情報管理が曖昧であり、その点への注意を行わずに検査データを小慢 DB に自動移行させた場合には、重大なデータ整合性上の問題を生じると考えられた。

D. 考察

これまで、HIS に集積される様々な診療情報は、その個人情報保護の観点からは別にして、社会的にも医学的にも、その分析による成果が大変期待されてきた。にもかかわらず、必ずしも十分な成果は上げることができず、臨床研究の分野での HIS 情

報の貢献は大きく立ち遅れているとしかいいようのない状況にある。

その背景として、これまでは、医療機関を超えた同じ情報コードの活用による情報標準化の取り組みが進んでいないことや、システムの相互運用性がソフトウェアとハードウェアの両面で大きな問題となり、その取りまとめを行うための効果的な取り組みの在り方が難しいことなどが主因であると指摘されてきた。

この間、大学病院を中心として、包括医療が進められる中で、診療行為や報酬に関連した情報が国レベルで収集されるようになり、病院経営面では適切な医療費の支出を判断するための取り組みとして期待されている。

しかし、こうして収集される医療情報を、医療機関の物流・会計管理の視点ではなく、純粹に医療行為・臨床研究の観点から詳細に検証し直してみると、その情報粒度は、実際の医療行為をそのまま反映させることのできる状況にはなく、さらに今回の検証結果からも明らかなように、精度についても重大な問題を持つことが明らかだった。

すなわち、本研究課題のように、小慢 DB という正確な診療情報データベースシステムに HIS 情報を自動的に取り込もうとした場合には、会計面でたとえ正確であっても、医学面からは情報の正確性に関する重大な問題を内包している。

本研究の成果として明らかになった重要な問題点は、とりわけ処方において顕著である。その原因には、会計および物流を重視した現在の医療情報システムが、会計および物流に関連しないその他の膨大な医療情報を包含できる構造を持ち得ていないことがある。結果的にこうした情報管理が情報システムの外におかれるか、あるいはその存在そのものが否定されているという重大な論理的欠陥があると言わざるを得ない。

こうした検証結果に基づいて、今後 HIS および小慢 DB がその情報を共有化させるために重要と考えられる最も大きな課題は、(1) HIS においてより高い精度と正しい粒度で診療情報が会計・物流情報とは独立した形で管理運用できる体

制を実現することと、(2) HIS から小慢 DB へのデータ移行に際して、HIS のナラティブ情報を参照しながら移行すべきデータの再編集が自由に行える中間情報編集プラットフォームシステムの構築であると考えられた。

E. 結論

現在の HIS に入力されている医療行為の内容をそのまま活用してデータベースに自動的に抽出することは、その情報粒度と情報精度の重大な欠陥から、事実上不可能であることが明らかとなった。

今後、根本的な情報構築の概念の改革を図ることにより、より効率的で合理的な HIS と小慢 DB の連携を模索することが重要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 根東義明. 医学医療における情報学の役割 医療におけるプロジェクト管理と電子カルテの課題を考える. 岩手県立病院医学会雑誌 49: 53-55, 2009.
- 2) 根東義明. 【新時代の糖尿病学 病因・診断・治療研究の進歩】 糖尿病のフォローアップシステム IT 活用によるケア体制の充実 電子カルテの活用 勤務医の立場. 日本臨床 66: 558-563, 2008.

2. 学会発表

- 1) 加藤正人, 根東義明. タイムライン操作手法をもつ新しい電子カルテを用いた小児麻酔関連薬の用量計算. 日本小児麻酔学会誌 15: 111, 2009.
- 2) 加藤正人, 根東義明, 佐藤清貴. タイムライン操作手法をもつ新しい電子カルテ麻酔記録を用いた麻酔関連薬用量計算の試み. 日本臨床麻酔学会誌 29: S364, 2009.
- 3) 根東義明. 電子カルテ・フィルムレス時代の放射線診療 電子カルテはどうあるべきか? 日本医学放射線学会学術集会抄録集 68 回: S53,

2009.

4)加藤正人, 根東義明, 佐藤大三, 高橋徹. 時間軸自在操作手法をもつ電子カルテを用いた新しい麻酔記録の試み. 日本臨床麻酔学会誌

28: S411, 2008.

G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

分担研究課題：国際的な周産期分野のデータベースの構築と解析に関する研究

研究分担者 森 臨太郎 東京大学大学院医学系研究科・国際保健政策学准教授

研究要旨：アジア諸国の新生児医療データベースを構築し、ベンチマークにより診療改善のための共通プラットフォームを提供することで、日本とアジア諸国の新生児医療の向上を目指している。パイロット研究においては、日本 10 施設、モンゴル、ラオス、香港、各 1 施設における全新生児入院例を 1 か月間の期間限定で、生後 1 週間未満までの妊娠・出産経過、診療内容などに関する変数を収集した。新生児蘇生法ワークショップの開催による仮死児の予後に対する影響や、出生前ステロイド投与による早産児予後への影響など、アジアを舞台にした環境下でも、ベンチマーク作業としてデータ収集や有益な解析が見込めることが確認された。この結果は、アジア小児研究学会および国際新生児ネットワーク会議にて意見交換を行い、マレーシア、韓国、香港、日本、シンガポール、ラオス、モンゴルの新生児医療担当者の積極的な参加の表明を得た。参加予定者間でインターネット上の会議を行い、収集する目的、方法、項目、定義、所有権など、基礎ルール作りを行い、合意を得た。平成 20 年度におけるパイロット研究の成功を受け、厚生労働科学研究「周産期母子医療センターネットワーク」研究班と連携して、アジアにおける周産期医療データベースによる医療の質向上について研究した。アジア 4 カ国から 18,961 例の児の診療データの収集・解析を行った。マルチレベルロジスティック多重解析により、ランダム効果のばらつきは、国間で 0.83 [95%CI 0.40, 1.70]、施設間で、0.34 [95%CI 0.27, 0.43] と有意差を認めた。新生児壊死性腸炎を例にとり国別発症率を検討すると、日本では極低出生体重児中 1.2%となり、日本以外では 8%と有意な差を認め、国際的データベースでなければ、予防戦略の解明は不可能であること病態があることが証明された。さらに、このモデルを使用して壊死性腸炎のリスク因子を検討したところ、交絡因子調整後も動脈管開存症は $p < 0.001$ と有意に影響していた。アジア全体のみならず日本国内のためにも周産期医療の質向上のためには、国際的なデータベースによる検討が必要である。

A. 研究目的

米国のバーモント・オックスフォード・新生児医療ネットワークやカナダ新生児ネットワーク、英国の全国新生児臨床監査など、周産期医療においても継続的な診療内容のデータベースとその検討により、診療内容の質と向上を目指していくことは自明の理となっている。日本の周産期医療の分野においては、大阪府の新生児医療システムの継続的データベース構築による、未熟児医療の

質向上の例や、全国総合周産期センターの継続的データベースとして構築され、新生児医療の向上に寄与してきた。今回、アジアの新生児医療施設を結ぶ形で、アジア全体として新生児医療の向上を目指す。アジアにおいてはこのような試みはされておらず、日本の新生児医療にとっても、アジアの他の国の新生児医療にとっても意義は深い。

B. 研究方法

平成 20 年度のパイロット研究の研究対象は、アジアにおける各国の新生児医療施設に入院した新生児とし、特に死亡率の改善が認められておらず、妊娠中ケアの影響が強く出る、早期新生児期に焦点をあてる。この研究対象に関して、十分な個人情報の保護を念頭において、妊娠中のケア、出産時のケア、出生児の状態、以後のアウトカムも含めて、データを収集し、アジアの途上国や中進国における妊娠、出産、新生児の継続ケアにおいて、早期新生児死亡に関係する因子に関する検討を行う。

平成 21 年度の研究における対象は、平成 15 年（2003 年）から 18 年（2006 年）にアジア 4 か国の 92 参加施設に入院した極低出生体重児となった。変数はバーモントオックスフォードに準拠した。

この研究対象に関して、十分な個人情報の保護を念頭において、妊娠中のケア、出産時のケア、出生児の状態、以後のアウトカムも含めて、データを収集し、アジアの新生児医療施設における新生児集中治療において、新生児死亡に関係する因子に関する検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究はすべて連結不可能匿名化した二次的データを用いた解析を行うため、個人情報は守られる。その他の研究における倫理的側面（利益相反や研究デザインなど）は最大限考慮される。

C. 研究結果

1. 平成 20 年度では、パイロット研究においては、日本 10 施設、モンゴル、ラオス、香港、各 1 施設における全新生児入院例を 1 か月間の期間限定で、生後 1 週間未満までの妊娠・出産経過、診療内容などに関する変数を収集した。

各施設の背景因子や入院児の出生体重を表 1、図 1 に示した。

また、図 2、3 のように、アウトカムを評価し、新生児蘇生法ワークショップの開催による仮死児の予後に対する影響や、出生前ステロイド投与

による早産児予後への影響など、アジアを舞台にした環境下でも、ベンチマーク作業としてデータ収集や有益な解析が見込めることが確認された。

この結果は、アジア小児研究学会および国際新生児ネットワーク会議にて意見交換を行い、マレーシア、韓国、香港、日本、シンガポール、ラオス、モンゴルの新生児医療担当者の積極的な参加の表明を得た。参加予定者間でインターネット上の会議を行い、収集する目的、方法、項目、定義、所有権など、基礎ルール作りを行い、図 4 のように合意を得た

2. 平成 21 年度の本研究においては以下のような結果を得た。

各施設の背景因子や入院数を表 2 に示した。

参加施設における極低出生体重児の退院時死亡率は最良の治療成績を示す施設と最悪の治療成績を示す施設では 70 倍以上のリスク比を認めた。また国間格差と施設間格差が死亡率に及ぼす影響を検討すると、表 3 のように国間のほうがはるかに優位であった

また、表 4 のように多くの因子が死亡と関係していることがわかった。

さらに詳細に検討すると、図 5 のように新生児壊死性腸炎の発症率が我が国の施設とアジアの他国だけではなく、欧州や北米の施設と比べても、大きく発症率が違うことがわかった。

この原因を調べるために、マルチレベル解析を行ったところ、表 5 のように動脈管開存症の管理に関係していることがわかった。

D. 考察

アジア各国の新生児医療施設の提供している医療の質安全向上のため、共通の基盤を基にしたデータベースの構築が、単一の国データからは得ることができない、死亡に関係する因子を発見する機会を提供できることがわかった。

E. 結論

アジア各国の新生児医療施設共通データベースは

可能であり有用と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表 1 研究参加施設の背景因子

ID	Country	Level	NICU	Vents	Number of infants	Resus WS
HK1	China (Hong Kong)	N/A	N/A	N/A	152	N/A
JP1	Japan	Tertiary	27	14	37	NO
JP2	Japan	Tertiary	9	6	10	YES
JP3	Japan	Tertiary	9	10	24	NO
JP4	Japan	Tertiary	9	10	24	NO
JP5	Japan	Tertiary	9	16	40	NO
JP6	Japan	Tertiary	12	12	34	YES
JP7	Japan	Tertiary	9	13	23	NO
JP8	Japan	Tertiary	12	17	22	NO
JP9	Japan	Tertiary	6	11	14	NO
JP10	Japan	Tertiary	9	10	11	NO
MG1	Mongolia	Tertiary	N/A	N/A	895	NO
LA1	Laos	Tertiary	10	4	32	YES

Facility Profile

図 1 研究参加施設毎の出生体重の分布

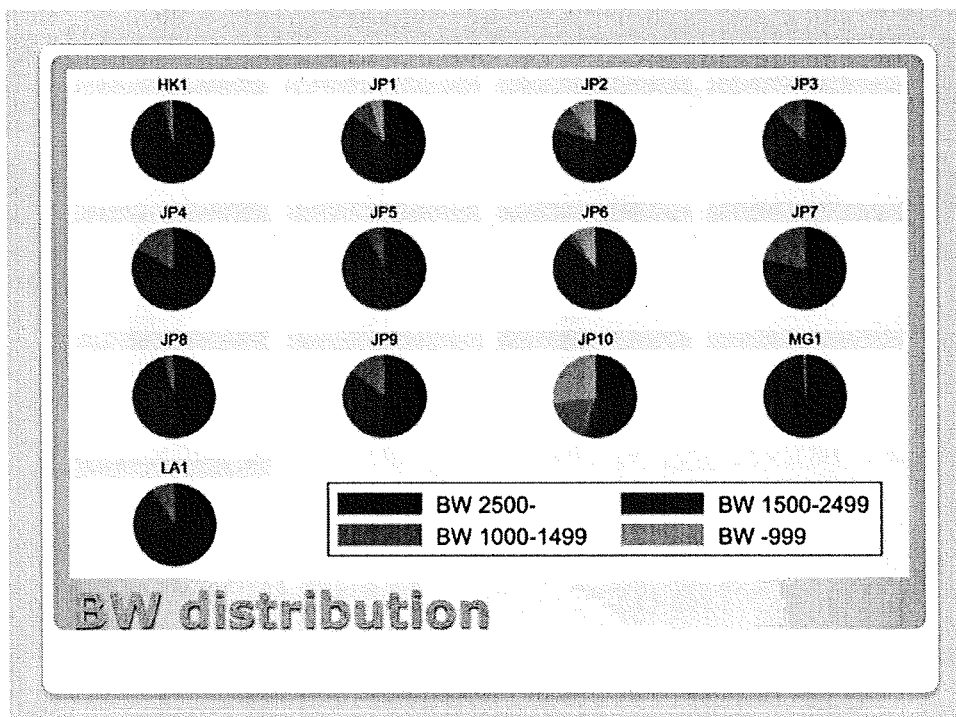


図2 出生前ステロイド投与による早産児予後への影響

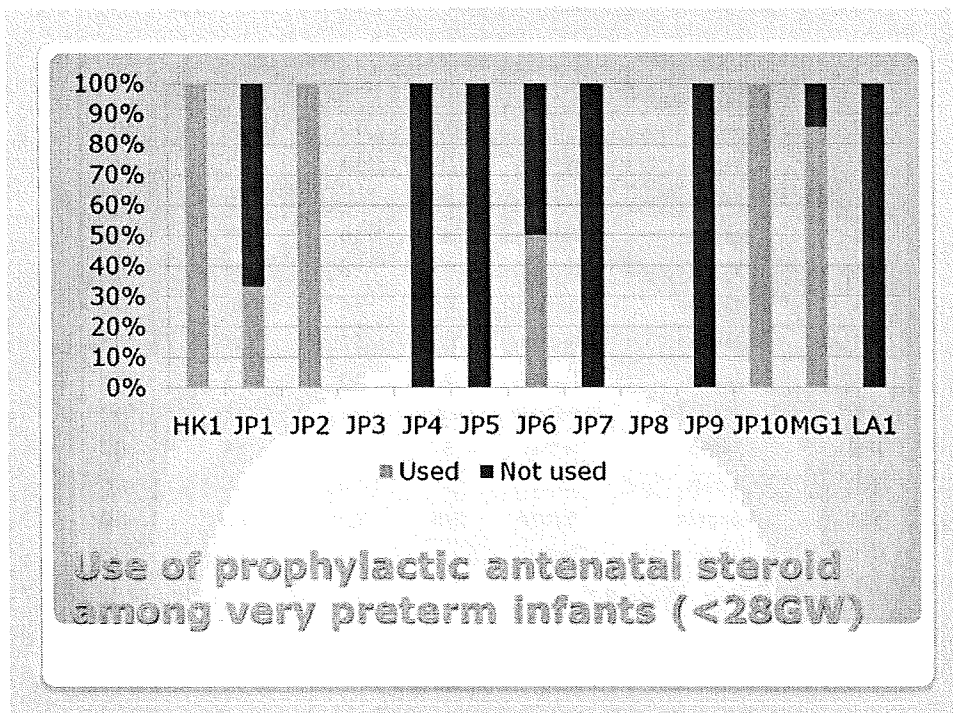


図3 新生児蘇生法ワークショップの開催による仮死児の予後に対する影響

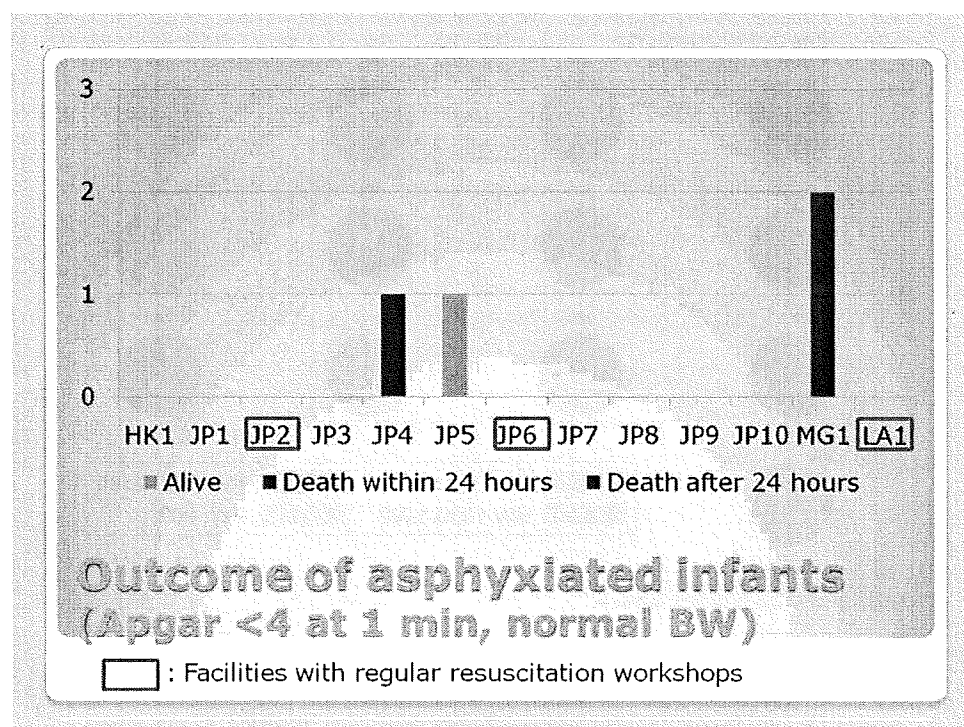


図4 収集する目的、方法、項目、定義、所有権など基礎ルールの合意事項

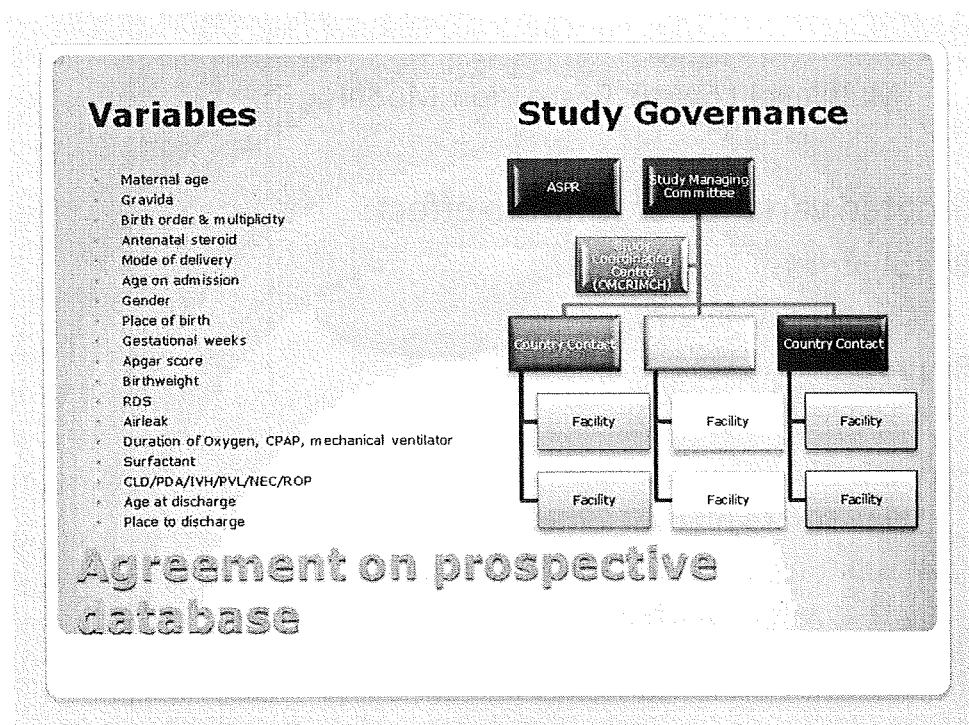


表2 研究参加施設の背景因子や入院数

Countries	Participating Units	Infants
Hong Kong	1 unit	289 infants
Japan	63 units	11183 infants
Malaysia	31 units	7320 infants
Singapore	1 unit	169 infants
Total	96 units	18961 infants

表 3 国間・施設間格差が死亡率に及ぼす影響（マルチレベルロジスティック多重解析）

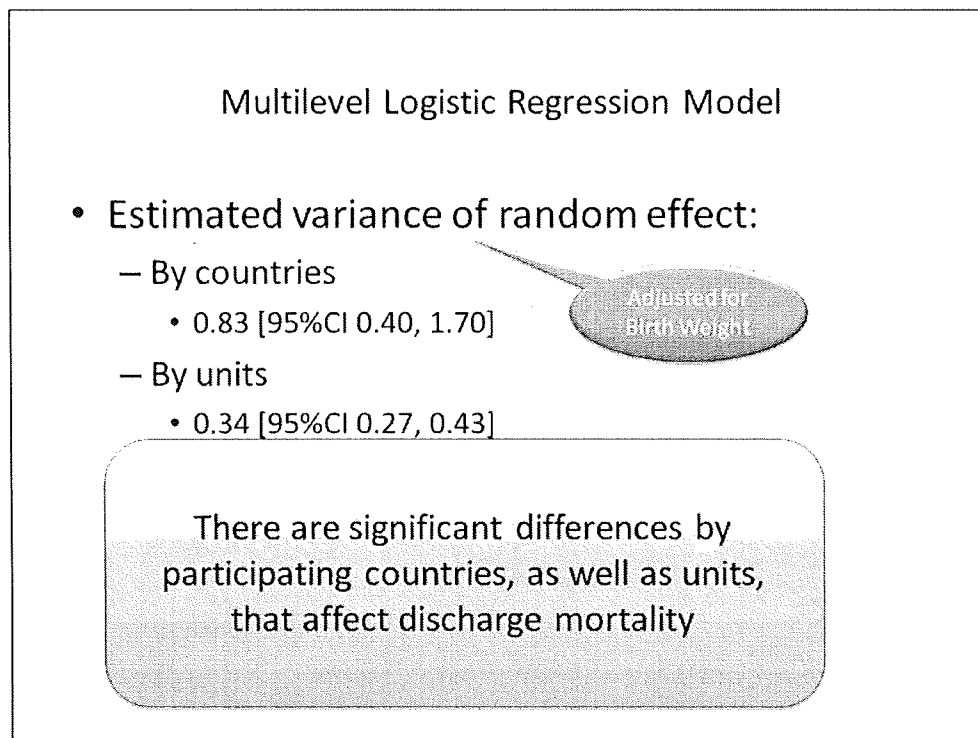


表 4 死亡と関連する因子

Factors associated with discharge mortality

Variables	P-value	Variables	P-value
Birth Weight	<0.001	RDS	0.003
Maternal Age	0.65	Air leak	<0.001
Gravida	<0.001	Pulmonary haemorrhage	<0.001
Multiplicity	0.43	CLD	<0.001
Antenatal Steroid	<0.001	PDA	<0.001
Mode of Birth	<0.001	IVH	0.03
Gender	<0.001	NEC	<0.001

Modifiable factors with statistical significance

図5 新生児壊死性腸炎の発症率

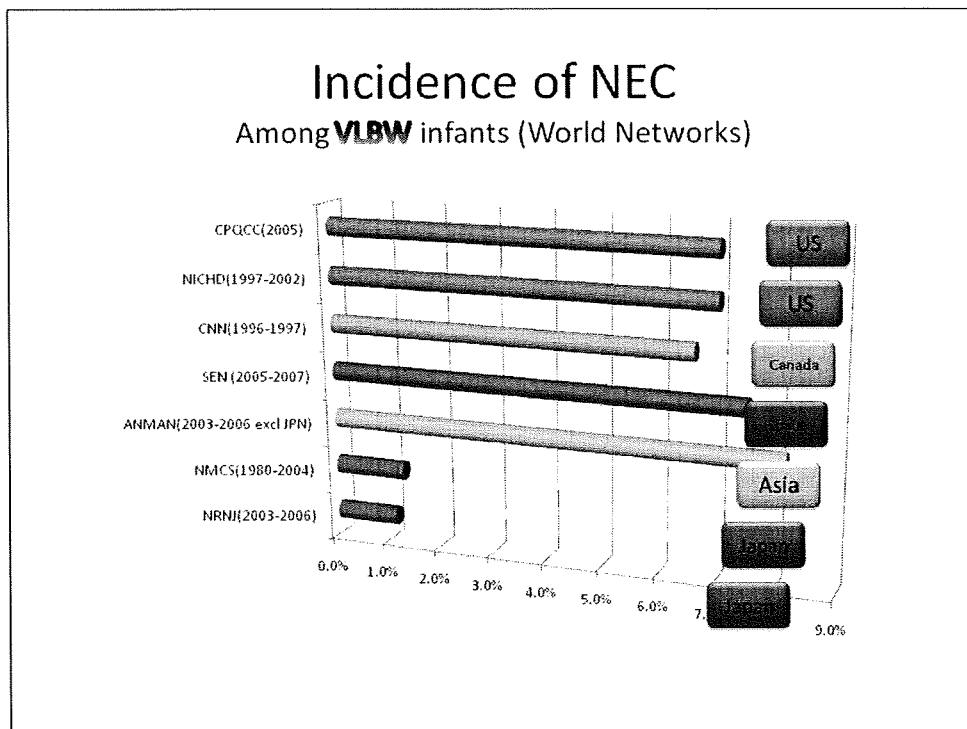


表5 新生児壊死性腸炎の発症率に及ぼす因子のマルチレベル解析

What are the factors associated with incidence of NEC?

- Multilevel multivariate logistic regression analysis
 - Antenatal Steroid p=0.31
 - Mode of birth p=0.001
 - RDS p=0.004
 - Air Leak p=0.29
 - Pulmonary Haemorrhage p=0.04
 - CLD p<0.001
 - PDA p<0.001
 - IVH p=0.001

These factors showed stronger association with incidence of NEC

- Controlled for year, maternal age, parity, multiplicity, gender, gestational age and birth weight