

さらに、小児慢性特定疾患治療研究事業対象疾患に対する適応については、各対象疾患が遺伝性疾患に該当するか否かを調査し、該当する場合はウェブサイトにて情報検索を行い、その原因遺伝子や欧米諸国での検査の可能性等について情報収集を行った。

2) 英国の遺伝子検査ネットワーク UKGTN の実態調査

英国では、時代の要請を受けて、UKGTN と呼ばれる遺伝子検査ネットワークが 2002 年に設立されている。既に 10 年以上の歴史があり、学ぶべき点が多いシステムとなっていることから、本研究では UKGTN を訪問し、実態を調査すると共に、我が国への適応について意見交換を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は理論的研究であり、患者等の個人情報は一切用いないことから、特別な倫理的配慮は必要ないものと判断した。

C. 研究結果

調査の結果は以下の通りである。

1) 我が国における遺伝子検査の現状と小児慢性特定疾患治療研究事業対象疾患に対する適応

我が国において、保険適応となっている遺伝性疾患は 36 疾患にとどまる(表 1)。一方、ベルギーに本拠を置く GENDIA 社が提供している遺伝子検査の項目は 2,000 種類を超えており、検査時には社会保険や個人が加入する医療保険から検査費用が支払われる。

我が国では「高度先進医療としての実績」がある疾患が保険に認められるともいわれているが、1 年に数人以下の稀少遺伝性疾患を高度先進医療に申請する医療機関は皆無である。

保険適応外の遺伝子検査は、一般的に、そ

の遺伝子に関わる研究を行っている研究機関が独自に行っており、研究が終了した時点でその遺伝子検査の提供を継続することは困難となる。基本的に商業ベースでの検査提供はなされておらず、どの機関でどの遺伝子検査が実施可能であるかについて情報を集約化したネットワークは、NPO オーファンネットジャパン、臨床遺伝医学情報網(いでんネット)、GENETOPIA 等が存在するものの、全国網羅的、包括的なネットワークはまだない。

また、我が国では、最先端の遺伝子解析技術は体外診断法として薬事承認を取得するためのハードルが高いという背景もある。第三者機関による遺伝子検査の質の保証もなされていない。米国では、修正臨床検査室改善法(検査機関の試験における品質システム要求事項及び規制)(CLIA; Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988)(42 CFR 493)の担当部局の認定が必要であり、英国では UKGTN によって検査の質が評価されているが、我が国では研究者の自助努力にゆだねられている。遺伝子検査の前後において遺伝カウンセリングが必要不可欠であるが、遺伝カウンセリングの体制の整備も遅れている。

なお、既に本研究班で提示されている小児慢性特定疾患治療研究事業の対象となるべき疾患のうち、少なくとも 446 疾患は遺伝子検査が診断に有用である遺伝性疾患であった。

2) 英国の遺伝子検査ネットワーク UKGTN の実態調査

UKGTN は、2002 年に英国にて創設された遺伝子検査ネットワークである。細胞生物学、細胞遺伝学、生化学、遺伝学等を含む専門家らと、臨床医、患者団体等から成る組織であり、主な業務としては、①NHS による健康保険内で遺伝に関する情報を提供する、②英国内で遺伝情報へのアクセス権の平等性を担保する、③ラボにおける遺伝子検査の質を保障する、④新しい遺伝子検査について評価を行い、NHS に助言をする、等が挙げられる。

ネットワーク全体として、3700人以上の専門家が携わり、419疾患（全体の69%）に対して、27のラボがそれぞれに対する唯一の検査機関となっている。

予算は、NHSから配分され、検査機関に対しては、126,000,000ポンド/年、UTGTNの運営予算は、500,000ポンド/年である。

遺伝子検査を行うラボは、英国全土に分布しており、主に病院併設のラボが多い。（例えば、小児の代謝疾患については、Manchester RGC (Saint Mary's Hospital 併設)、London GOSH (Great Ormond Street Hospital)、Exeter Exeter Molecular Genetics Laboratory (Royal Devon & Exeter Hospital 併設) などが実施している。)

英国全土からデータを収集しており(表2)、遺伝子検査の件数としては、年間88,890件(2011-2012年)が実施されている。スコットランド地方が、他の地域に比べて、やや多い傾向にある。全遺伝子検査の61%が臨床遺伝医以外の専門医から提出されている。

対象疾患は、疾患数で604疾患、遺伝子数で810、パネルテスト数では12(表3)であった(2013年時点)。

遺伝子検査評価のプロセスは、図1に示した通りであり、ラボが提出し、UKGTNが評価を行う。評価はACCEに則って行われる。

A: analytical validity 測定の正確さ、信頼性
C: clinical validity 表現型の有無、疾患や体質の有無についての検出能力
C: clinical utility 遺伝子検査がその後の経過に良い影響を与える可能性
E: ethical, legal and social implications 倫理、法的、社会的な影響

遺伝子検査は、特定の遺伝子変異を、特定の疾患に対して、特定の母集団の中で、特定の目的のために行うものであり、検査単独で存在する訳ではなく、治療の一連の流れの中にあるという考えに基づいている。

2004-2013年の間、444のgene dossierが評価され、353の新しい遺伝子検査をNHSに提案し、327の検査が実際に開始された(グラフ1)。

遺伝子検査発注の流れは、①General Practitionerが遺伝子検査の必要性を判断→②地域の専門医もしくは臨床遺伝医に相談→③地域の専門医もしくは臨床遺伝医が検査の必要性を判断、UKGTNに検査依頼、となる。結果の受け取りまで、3~6ヶ月を要するが、費用については保険でカバーされるため、被検者の金銭的負担はない。

さらに、UKGTNでは、それぞれの疾患について、遺伝子検査によって削減される費用の計算を行い、報告している。例えば、GSDに関しては、遺伝子検査によって年間237,405ポンドのコスト削減になると試算されている。

例) GSD typeVI の症例

3歳時に、低身長、体重増加不良を主訴に受診。12年間、従来の方法(肝生検、筋生検、酵素検査等)で精査されたが、確定診断には至らず。16歳時に、糖原病遺伝子のパネルテストを受け、常染色体劣性遺伝のGSD typeVIと診断。
→ 12年間のコスト: 14,797ポンド
→ パネルテストのコスト: 4,860ポンド
結果的に、9,937ポンドのコスト削減になる。より正確な遺伝カウンセリングを家族に行うこともできた。

その他、UKGTNが示しているコスト削減の試算としては、先天性白内障では83,230ポンド/年のコスト削減、脳チャネル異常症パネルテストでは317,750ポンド/年のコスト削減、認知症パネルテストでは2,050,000ポンド/年のコスト削減、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群では430,950ポンド/年のコスト削減、等が挙げられる。

D. 考察

1) 我が国における遺伝子検査の現状と小児慢性特定疾患治療研究事業対象疾患に対する適応

我が国において遺伝子検査は診療におけるその有用性が大きいにも関わらず、検査へのアクセス権の保障、情報の共有等の面においては欧米諸国に大きく遅れをとっている。その主な原因として、遺伝子検査のほとんどが保険収載されていないこと、遺伝子検査が遺伝子解析研究に依存して実施されるばかりで、遺伝子検査ネットワークが確立されていないことが挙げられる。

保険適応については、我が国の医療制度の中で数千を超す遺伝子検査のすべてが保険収載となることは現実的には考えにくく、適切な価格設定のもと、公的に遺伝子検査を行うというのがより現実的であると考え。したがって、その実現のためには、後者に挙げた遺伝子ネットワークの構築が必要であると考える。

2) 英国の遺伝子検査ネットワーク UKGTN の実態調査

UKGTN は英国全体をカバーした確立された遺伝子検査ネットワークである。gene dossier process をとり、遺伝子検査の質を担保する仕組みが整っている点が非常に素晴らしい。また、遺伝子検査の依頼の際には、専門家の判断が入ることにより、検査機関は不要な遺伝子検査は受けず、必要かつ適切な症例にのみ遺伝子検査が実施されるシステムになっている。

さらに、このような遺伝子検査ネットワークを構築し、遺伝子検査が広く行われるようになったことで、医療コスト削減につながることも実証している。

我が国と英国では保険制度に相違はあるものの、我が国でも遺伝子検査拠点を全国に配し、国の資金援助を受ける等して、類似の遺伝子検査ネットワークを構築、運営していく

ことは、社会における医療コストの配分を変える等の工夫により実現可能であると考え。

E. 結論

小児慢性特定疾患の中には遺伝性疾患が多く含まれており、この遺伝子検査ネットワークの構築により、患者は迅速に正確な診断を受けることによる恩恵を受けられるであろうし、社会は医療費の削減という恩恵を受ける可能性が示唆された。

我が国では遺伝子検査の多くが保険適応となっておらず、遺伝子検査へのアクセス権が平等に保障されていない現状にあるが、UKGTN のように国により認定された遺伝子検査拠点を配し、国から検査拠点へ資金援助を行うことにより、遺伝子検査が必要な患者に等しく検査へのアクセス権を保障でき、患者にも社会にも恩恵を生み出すことが期待される遺伝子検査ネットワークの構築については、我が国においても実現可能であり、極めて有用であると判断された。今後は、我が国において、遺伝子検査ネットワークの構築が現実のものとなることが期待される。

【参考文献】

- 1) 松原洋一：稀少遺伝性疾患の遺伝子診断. 小児科診療 72(1): 139-144. 2009
- 2) 辻省次：遺伝子診断の ABC. 神経治療 30(5): 597. 2013
- 3) 松原洋一：存亡の危機に瀕する稀少遺伝性疾患の遺伝子検査. 医学のあゆみ 225(9): 840-844. 2008
- 4) 小杉眞司：遺伝カウンセリングと情報ネットワーク. ゲノム医学 3(1): 91-95. 2003
- 5) 菅野康吉：家族制腫瘍-遺伝子診断の実施の方法と問題点. Biotherapy 25(1): 565-573. 2011
- 6) 宇佐見真一：難聴の遺伝子診断.

- Audiology Japan. 54: 44-55. 2011
- 7) UK Genetic Testing Network: UKGTN celebrating 10 years. 2012
 - 8) UK Genetic Testing Network: Genetic testing for neurological conditions meeting report. 2013
 - 9) UK Genetic Testing Network: UKGTN Guide to centres with specialist expertise for rare genetic disorders. 2013
 - 10) Mark Kroese et al.: How can genetic tests be evaluated for clinical use? Experience of the UK Genetic Testing Network. European Journal of Human Genetics 15: 917-921. 2007
 - 11) UK Genetic Testing Network: Molecular genetic test activity rates in the United Kingdom 2011/12

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

【参考 Website】

- 1) GENDIA (for GENetic DIAgnostic Network) <http://www.gendia.net>
- 2) UKGTN <http://ukgtn.nhs.uk>
- 3) Genetics Home Reference
<http://ghr.nlm.nih.gov>
- 4) The Genetic Testing Registry
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/>
- 5) Prevention Genetics
<https://www.preventiongenetics.com>
- 6) 滋賀医科大学医学部附属病院 臨床遺伝相談科
http://www.shiga-med.ac.jp/hospital/doc/department/department/clinical_hereditarity/

表 1. 我が国における保険適応の遺伝子検査対象疾患

1. デュシェンヌ型筋ジストロフィー	2. ベッカー型筋ジストロフィー	3. 福山型先天性筋ジストロフィー
4. 栄養障害型表皮水疱症	5. 家族性アミロイドーシス	6. 先天性 QT 延長症候群
7. 脊髄性筋萎縮症	8. 中枢神経白質形成異常症	9. ムコ多糖病 I 型
10. ムコ多糖病 II 型	11. ゴーシェ病	12. ファブリ病
13. ポンペ病	14. ハンチントン舞蹈病	15. 球脊髄性筋萎縮症
16. フェニルケトン尿症	17. メーブルシロップ脳症	18. ホモスチン脳症
19. シトルリン血症	20. アルギノコハク酸血症	21. メチルマロン酸血症
22. プロピオン酸血症	23. イソ吉草酸血症	24. チルクロトニルグリシン血症
25. HMG 血症	26. 複合カルボキシラーゼ血症	27. グルタル酸血症 I 型
28. MCAD 欠損症 I 型	29. VLCDA 欠損症	30. MTP (LCHAD) 欠損症
31. CPT1 欠損症	32. 筋強直性ジストロフィー	33. 隆起性皮膚繊維肉腫
34. 先天性銅代謝異常症	35. 色素性乾皮症	36. 先天性難聴

※ web site 6) より

表 2. 2011-2012 年の 1 年間で UKGTN を通して行われた遺伝子検査の数 (地域別)
(/100,000 人)

地域名	年齢調整後	検査実数
ENGLAND	143	136
SCOTLAND	219	204
NORTHERN IRELAND	157	155
WALES*	不明	127
UK	145	142

* Wales は 2010-2011 年のデータを使用

※ web site 11) より

表 3. UKGTN で承認されているパネルテスト (2013 年)

PANEL TEST (TOTAL 12)	NUMBER OF CONDITIONS TESTED	NUMBER OF GENES TESTED
Cardiomyopathy	5	28
Dementia	25	16
Neuropathy, epilepsy & spastic paraplegia	233	124
Congenital cataract	206	108
Joubert & related syndromes	3	18
Parkinson disease	8	6
Brain channelopathy	21	11
Muscle channelopathy	9	5
Steroid resistant nephrotic syndrome	15	16
Entire mitochondrial genome	10	37
Mitochondrial DNA depletion syndrome	15	13
Conditions that cause progressive external ophthalmoplegia with mitochondrial DNA deletions	8	13

※ Dr Mark Kroese によるプレゼンテーション “UKGTN Genetic Test Evaluation Process” より、本人の許可を得て転載

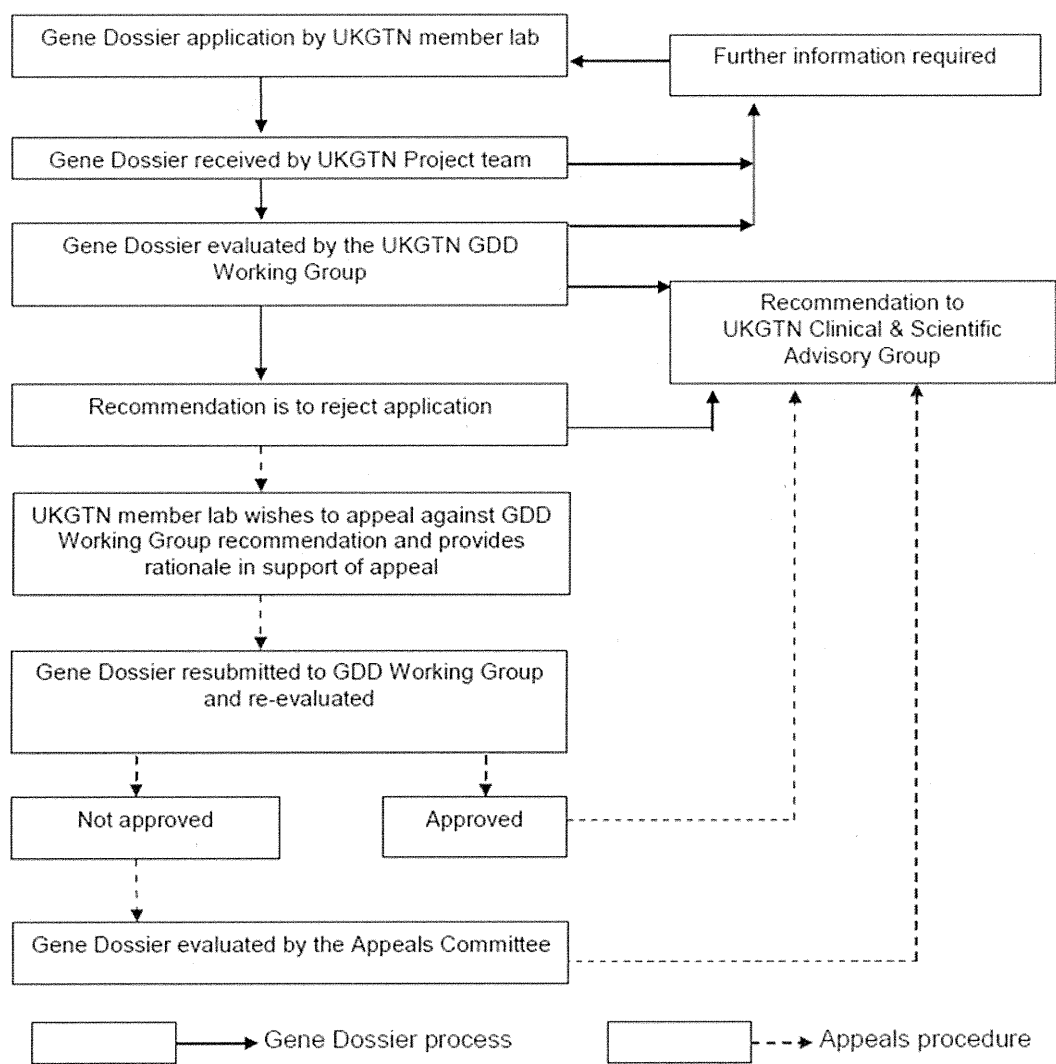
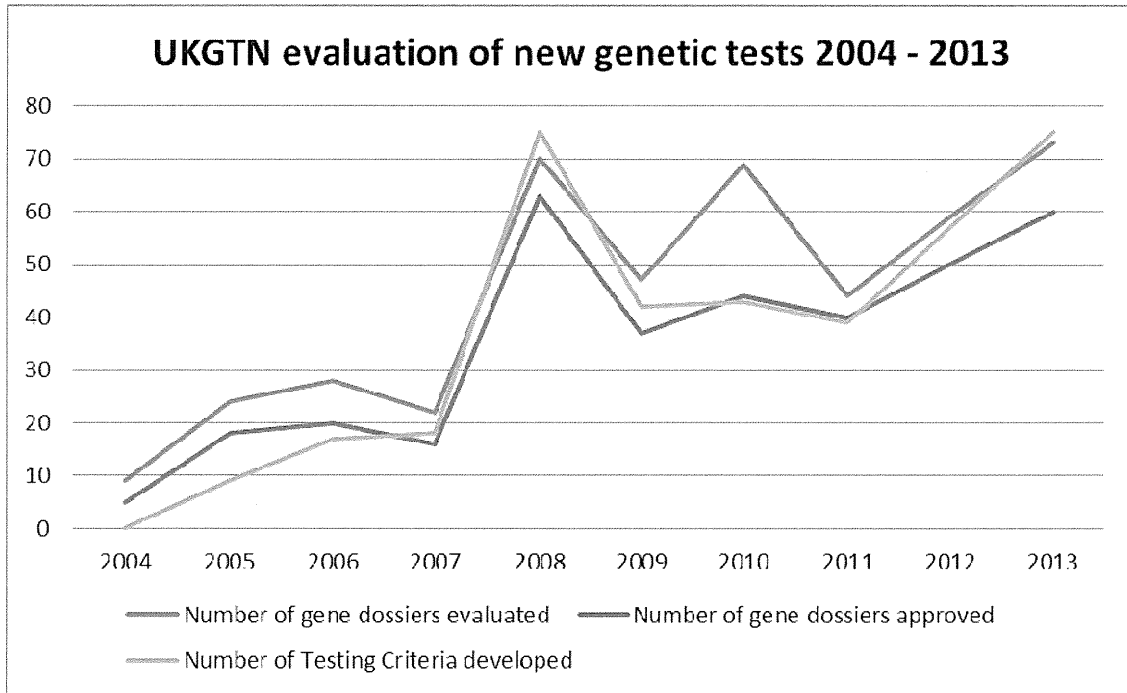


図 1. gene dossier の評価の流れ

※ Dr Mark Kroese によるプレゼンテーション “UKGTN Genetic Test Evaluation Process” より、本人の許可を得て転載

グラフ 1. UKGTN が評価した新しい遺伝子検査の数



※ Dr Mark Kroese によるプレゼンテーション “UKGTN Genetic Test Evaluation Process” より、本人の許可を得て転載

Name of Disease/test:
Steroid Resistant Nephrotic Syndrome; NPSH2 testing

Referrals only will be accepted from one of the following:
(Please indicate with a tick which category refers to the referrer).

Referrer	Tick if this refers to you.
Paediatric Nephrologist	
Consultant Clinical Geneticist	

Minimum criteria required for testing to be appropriate as stated in the Gene Dossier:

Criteria	Tick if this patient meets criteria
Presence of nephrotic syndrome (Serum albumin < 25g/l and urine albumin > 4 mg/m2/h or urine albumin/creatinine ratio > 100 mg/mmol), that is either:	
1) resistant to treatment with steroids, or	
2) present in the first 3 months of life, or	
3) has a histological picture of FSGS on biopsy.	

If the sample does not fulfil these criteria and you still feel that testing should be performed please contact the Paediatric Nephrology Service at the Royal Manchester Children's Hospital 0161 727 2357 to discuss testing of the sample.

図 2. 遺伝子検査依頼の例

※ Dr Mark Kroese によるプレゼンテーション “UKGTN Genetic Test Evaluation Process” より、本人の許可を得て転載

新生児マス・スクリーニング対象疾患の診療コンサルテーション体制の構築

研究分担者 山口 清次（島根大学医学部 小児科教授）

研究要旨 2014 年春から全国的に導入されるタンデムマス法を用いた新生児マス・スクリーニングでは、対象となる疾患が超稀少疾患である事などから、陽性例が出たときに速やかな診断・治療の提供が難しく、障害予防を目的とする本事業の目的が達成されない事も懸念されている。本研究では、新生児マス・スクリーニングに関する診断・治療の提供、および検査施設による安定した分析を支援する手段として、それぞれにコンサルテーション体制を構築した。

コンサルテーションの実際は、まずコールセンターで質問を受け付け、本研究で作成した一次対応マニュアルによる対応を行う。対応が難しい場合は内容を確認整理し、関連学会から推薦をうけ任命をしたコンサルティング医師（12 名）・技術者（4 名）がコールセンターを介して質問を受け付ける事とした。また、支援体制の一つとして医療関係者用、市民用のホームページを作成し、タンデムマス法に関する情報提供の手段とした。本研究の取り組みによって、タンデムマス法が導入された新生児 MS の体制においても診断・治療・分析などに関する不安や動揺が最小限になる事が期待される。

研究協力者:

小林 弘典（島根大学医学部小児科助教）
山田 健治（島根大学医学部小児科医員）
長谷川 有紀（島根大学医学部小児科助教）

A. 研究目的

2014 年春から全国の新生児マス・スクリーニング（新生児 MS）にタンデムマスが導入される予定である。しかしながら、タンデムマス検査の対象疾患は稀少疾患であり、全国的にも専門家が少ない。平成 22～24 年度における厚生労働科学研究の「タンデムマス導入による新生児マス・スクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究」（研究代表者：山口清次）において、検査結果の解釈等技術的支援のための全国的ネットワークの構築の必要性が提起されている。また、タンデムマス法による検査を新規に導入する施設も多く、経験が少なく、分析手技やトラブルへの対処

等に不安を抱える施設が少なくない。新生児 MS では、陽性者に対し、適切に対応されなければ障害発生予防の目的は達成されない。この目的を達成するためには、新生児 MS を支援する種々の体制整備が不可欠である。そこで本研究では、新生児 MS に関する診断・治療の提供、および検査施設による安定した分析を支援する手段としてのコンサルテーション体制を構築することによって新しい時代に即した新生児 MS の基盤を整備することを目的とする。

B. 研究方法

(1) コンサルテーションセンターの整備

タンデムマス・スクリーニングで陽性例が出た時、全国のどこからでもアクセスできるコンサルテーション窓口の設置の在り方について検討した。本年度は①コンサルテーションセンターとしての対応を行うための対応マ

マニュアルの作成、②コンサルテーションセンターを介した確定診断のための特殊検査等の提供体制を検討した。

(2) 情報提供のためのホームページの活用

一般市民および医療関係者に対してタンデムマス・スクリーニングに関する情報提供を行うためのホームページの活用について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、コンサルテーションセンターの整備および情報提供のためのホームページの構築が目的であり、実際の患者情報などを利用することはないため、特段の倫理的配慮は要しないと考える。

C. 研究結果

(1)-1. コンサルテーションセンターの設置

陽性例がでた際に、全国どこからでもアクセス可能なコールセンターを設置した。コールセンターは医療関係者、検査実施施設、自治体が利用出来る様にし、連絡方法は電話によって対応することとした。

そこで、本年度は電話対応オペレーターが使用する一次対応マニュアルを作成した。対応マニュアル作成にあたり、確定診断のための特殊検査を提供する施設に対しアンケートを行い、受け入れ可能な検査および費用、結果判定までの期間、年間の受け入れ可能件数などを調査した(表1)。また、コールセンターで対応するために、タンデムマス検査で陽性が出た場合の各自治体における精密検査医療機関や既存のコンサルト医師の有無、検査態勢などについてアンケート調査を行った。

(1)-2. コンサルテーション医師団、技師団のあり方

コールセンターは一次対応マニュアルに基づいて専門オペレーターが対応するが、専門

的な知識を必要とする質問の場合には速やかに専門医、経験のある技術者に相談できる体制を想定した。専門医、技師の選出に当たっては、日本マス・スクリーニング学会精度保証システム委員会の推薦により医師12名、技術者4名を選出した。それぞれをコンサルテーション医師団、コンサルテーション技師団とし、質問はコールセンターを通じてメールを用いて行うこととした。また、質問を受け付けるための専用フォーマットを作成した。

(2) ホームページによる情報提供

情報提供のためのホームページを<http://tandem-ms.or.jp>に作成した。

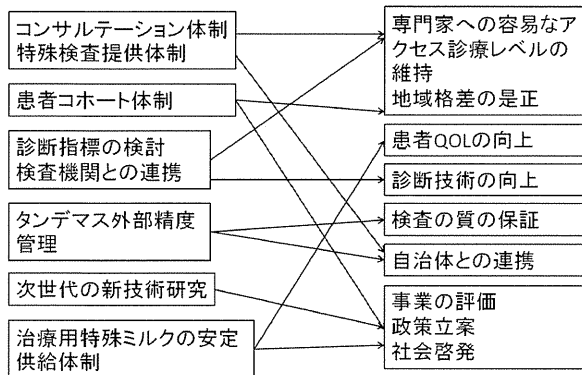
一般市民向けのページでは、タンデムマス法の概説や対象となる疾患に関する説明、Q&A形式による解説を掲載し、タンデムマス・スクリーニングに関する情報が得られるよう配慮した。また、Q&Aの部分については患者保護者の視点を配慮して、患者会の強力を仰ぎ内容等について助言を得た。医療関係者用のページからはコンサルテーションセンターへアクセスできる仕組みを構築した。

D. 考察

タンデムマス法により発見できる一次対象疾患は16疾患とされているが、それぞれの発見頻度は10万~50万出生に1人程度の超稀少疾患が多く、診断・治療に精通する医師は限られている。また実際のタンデムマス検査値の判定で苦慮することもある。コンサルテーションセンターの整備により陽性例の診断・治療のタイミングが遅滞する事を防ぐことが期待される。

また、コンサルテーション医師・技術者を関連学会が推薦するシステムを構築したことで、継続的に全国の専門家に現場医療関係者がアクセス可能となった。今後は相談を受けた陽性例の中で患者と診断された例の追跡調査などを行い、本研究の評価等を行う必要が

図 タンデマスを導入した新生児マススクリーニングの支援体制整備とその社会的意義



ある。

タンデムマス検査を導入した場合の新生児MSにおいて求められる支援体制とそれらの社会的意義を図示した。本研究ではコンサルテーション体制および特殊検査提供体制を整備する事により専門家へのアクセスを容易にし、診療の質を維持し、診療レベルの地域格差を是正する事に寄与するものと思われる。また、コンサルテーションセンターに寄せられた質問等を自治体にフィードバックする事により、さらに新生児MS事業の質的向上に貢献する事が期待される。

E. 結論

2014年度からの新生児MSへのタンデムマス法の導入に備えて、全国レベルで利用できるコンサルテーションセンターを設立した。医療関係者・スクリーニング検査機関・自治体に向けて診断・治療を速やかに行うため、もしくは分析等おけるトラブル等を速やかに解決するため、コールセンターで一次対応を行った後、必要に応じて先天代謝異常症の専門医（コンサルティンク医師）や経験豊かな技術者（コンサルティンク技師）が速やかに助言等を行える体制を構築した。

また、本研究で作成したホームページは医療関係者のみならず一般市民向けの内容を掲

載しており、新生児MSで陽性となった児の家族の不安を軽減する事も期待出来る。

これらの取り組みによって、新しい新生児MSの体制においても診断・治療・分析などに関する不安や動揺が最小限になる事が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamaguchi S, Purevusren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Furui M, Taketani T, Fukuda S, Fukao T, Shigematsu Y: Expanded newborn mass screening with MS/MS and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in Japan. 日本マススクリーニング学会誌 23(3): 270-276, 2013 (12月)
- 2) 高橋知男, 山田健治, 虫本雄一, 小林弘典, 長谷川有紀, ジャミヤン・プレブスレン, 坂本修, 大浦敏博, 山口清次: 新生児マススクリーニングで発見された軽症型プロピオン酸血症: 有機酸とアシルカルニチンの推移. 日本マス・スクリーニング学会誌 23(1): 49-53, 2013 (6月)

2. 学会発表

- 1) Yamaguchi S: GC-MS for diagnosis of Organic Acidurias. International Conference on Inborn Errors of Metabolism 2013 講演. New Delhi, India, April 2013
- 2) Yamaguchi S: Fatty acid oxidation defects. International Conference on Inborn Errors of Metabolism 2013 講演. New Delhi, India, April 2013
- 3) Yamaguchi S, Purevsuren J, Hasegawa Y, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Furui M, Fukao T,

- Shigematsu Y, Fukuda S: Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency and newborn screening in Japan. 2013 Joint Meeting of the Newborn Screening and Genetic Testing Symposium (NBS & GTS) and the International Society for Neonatal Screening (ISNS). Atlanta, USA, May 2013
- 4) Yamaguchi S: Diagnosis and treatment of mitochondrial fatty acid oxidation defects. The Second Forum of International Translational Medicine of Clinical Genetics in Beijing - Development and Application of Genetic Technology 講演. Beijing, China, August 2013
 - 5) Yamada K, Kobayashi H, Takahashi T, Hasegawa Y, Purevsuren J, Fukuda S, Ito M, Yamaguchi S: Responsiveness of bezafibrate for neonatal onset form of glutaric acidemia type II: comparison with milder form using in vitro probe assay. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
 - 6) Yamaguchi S, Yamada K, Kobayashi H, Takahashi T, Hasegawa Y, Purevsuren J, Ohkubo T, Watanabe M, Tsunemi T, Ishii A, Takuma H, Tamaoka A, Shigematsu Y, Fukuda S: Two Japanese cases of adult onset myopathic form of glutaric acidemia type II. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
 - 7) Yamaguchi S: Beriberi (Vitamin B1 deficiency) of young children lurking in modern life: A new approach for biochemical detection. 2013 Joint Meeting of 13th Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and 40th Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition シンポジウム. 東京, October 2013
 - 8) Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Takahashi T, Yamaguchi S: Selective screening for organic acidemias by urinary organic acids analysis using GC/MS in Asian countries. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
 - 9) Yamaguchi S: Screening, diagnosis, and treatment of organic and fatty acid disorders. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD) Educational lecture. Chiba, November 2013
 - 10) 山田健治, 小林弘典, 高橋知男, 長谷川有紀, 中村信, 山口清次: シベレスタット(エラスポール®) 投与中のピバロイルカルニチン上昇の検討. 第116回日本小児科学会. 広島, 2013年4月
 - 11) 小村有紀, 小林弘典, 山田健治, 高橋知男, 山口清次: 新生児マス・スクリーニング対象疾患に対する出生前診断の経験. 第40回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013年8月
 - 12) 桑原優, 岡本典子, 城賀本敏弘, 元木崇裕, 寺岡いづみ, 中野威史, 林正俊, 小林弘典, 山口清次: 突然死したカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ (CPT2) 欠損症の9カ月男児例. 第40回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013年8月
 - 13) 古居みどり, 竹谷健, 永瀬真弓, 長谷川有紀, 小林弘典, 山田健治, 山口清次: マイクロサテライトマーカーによる個人識別を組み入れた先天代謝異常症の出生前診断. 日本人類遺伝学会 第58回大会.

仙台, 2013 年 11 月

- 14) 山口清次: 新しい新生児マススクリーニングと遺伝カウンセリング. 日本人類遺伝学会 第 58 回大会 講演. 仙台, 2013 年 11 月

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

小児慢性特定疾患治療研究事業における Record Linkage 手法の開発と整備

研究分担者 野間 久史（統計数理研究所 データ科学研究系 助教）

研究要旨 本研究では、小児慢性特定疾患治療研究事業で収集されたデータを、外部の公的統計や他研究事業のデータベースと正確にリンクするための標準化された Record Linkage 手法の開発と整備を行う。本年度は、海外の先進的な研究機関で運営されているシステムや、有償のソフトウェアなどの広範な調査を行い、本研究事業で導入すべきシステムについての設計を行うこととした。

結果として、Australian National University が開発した Febrl (Freely Extensible Biomedical Record Linkage) が相応しいものと考え、現在、その日本語化についてのプロジェクトを進行中である。新たに開発された日本語化 Febrl は、広く本邦における疫学研究・臨床研究でも利用できるように、汎用性・公共性の高いものとして公開し、本邦における医学研究の発展に資するものとしていたいと考えている。

研究協力者:

森 臨太郎（国立成育医療研究センター政策
科学研究部長）

データベースも同様である）、これらに頼らない、正確な Record Linkage 手法の確立が重要な課題となる。しかしながら、本邦では、諸外国のような公共の Record Linkage システムやソフトウェアはなく、特に、非専門家には、海外の高度なソフトウェアを駆使した解析は、困難でもある。

A. 研究目的

2 次データ (secondary data) を利用した疫学研究の多くでは、複数の異なる情報源からのデータをリンクして、曝露・アウトカムや交絡要因についての情報を揃え、統計的な分析を行うことになるのが一般的である (Olsen, 2008)。小児慢性特定疾患治療研究事業のデータを利用した、疫学研究・臨床研究を実施する際にも、例えば、厚生労働省の人口動態統計などの外部情報を利用することにより、より多くの研究仮説についての研究を行うことができる。これらのプロセスでは、複数のデータベースにある情報を正確にリンクすることが不可欠となってくるが、本研究事業では、米国の社会保障番号 (social security number) のような個人を識別する情報が利用できず (本邦における、その他のデ

本研究は、上記のような問題を鑑みて、小児慢性特定疾患治療研究事業における、標準化された Record Linkage 手法の開発と整備を行うものである。その一環として、非専門家にも容易に扱うことのできる、日本語対応したシステム・ソフトウェアを開発する。

B. 研究方法

本研究では、海外の先進的な研究機関における Record Linkage システムの運用状況や、情報工学領域における最新の研究動向を調査し、本研究事業における、適切なシステム・ソフトウェアの構築と運用方法、また、実際の研究利用における、標準化された具体的な

手順などの方針を策定する。

また、本研究事業において開発・整備された Record Linkage システムは、より一般的に広く本邦における疫学研究・臨床研究でも利用できるように、汎用性・公共性の高いものとして、Web 上に公開し、本邦における医学研究の発展に資することを目的とする。

(倫理面への配慮)

本研究は、方法論やシステム・ソフトウェアの開発が目的であり、実際の患者情報などを利用することはないため、倫理審査は不要と考えられた。

C. 研究結果

Record Linkage の統計学的方法論や計算アルゴリズムについては、古くから研究が行われており、確率的な Linkage の方法も含め、十分に確立された方法論が存在する（詳しくは、Gomatam et al., 2002; Herzog et al., 2007; Li and Shen, 2013 などを参照）。本研究事業で運用するシステムでは、これらの方法を十分に標準的な機能として備えたものを構築することが望ましいと考えられる。

海外では、Statistics Canada の GRLS (Generalized Record Linkage System; Fair, 2004) や US Census Bureau のソフトウェアなど、公的な機関が開発したシステムが複数開発されている。また、商用のソフトウェアも多い (Herzog et al., 2007)。これらのソフトウェアでは、一般的に、高額の利用料金がかかる。一方で、R の RecordLinkage (Sariyar and Borg, 2010) のように、フリーのソフトウェアも開発されている。これらを含めれば、海外では、かなりの数のシステム・ソフトウェアが利用可能であり、これまでに、それらの本格的なシステムが一般利用可能な状態となっていない本邦とは格段の差がある。ただし、これらのソフトウェアの多くは、海外で開発されたものであり、日本語で入力された

データベースのデータ処理に対応していないことなどが難点として挙げられる。また、R の RecordLinkage のように、特定のプログラム言語に習熟していないと実践での利用が難しいというものもあり、医学・健康科学の分野における統計や計算機に習熟していない研究者やテクニシャンが利用するのは容易ではない。一方で、これらの条件を満たすシステムを新たに構築するためには、膨大なコストと労力が必要となる。

そこで、本研究では、上記のような条件を鑑みて、多くのシステムを精査した結果、Australian National University のコンピュータ科学部門のグループが開発した Febrl (Freely Extensible Biomedical Record Linkage; <http://datamining.anu.edu.au/>) を日本語化して利用することを検討した。Febrl は、比較的新しく開発されたフリーの Record Linkage のソフトウェアであり、古典的な確率的な Linkage の方法も含めて、最新の機械学習の方法まで、かなり広範な機能が網羅されている (Christen, 2007; 2008)。Febrl は、単に Record Linkage の技術的なアルゴリズムだけではなく、最も煩雑な、その前段階のデータクリーニングのための機能も充実しており、標準的に使う機能は、概ねそのまま利用することができる。加えて、GUI (Graphical User Interface) によるシステムを備えており、特定のプログラミング言語に習熟しているという必要はなく、Microsoft Excel のような表計算ソフトの上で、データの処理・操作ができる。利用画面のスナップショットを、図 1, 2 に示す。最近でも、システムは定期的に更新されており、追加の機能の充実なども期待することができる。

ただし、問題点として、上記の通り、海外で開発されたソフトウェアとしての例外に漏れず、日本語対応していないことから、本研究事業で即座に利用することはできない。本研究では、Australian National University の Febrl の開発グループの了承を得て、ソフト

ウェアの日本語化を進めており、概ねのところ、来年度にかけて、日本語版 Febrl を完成できる状態に仕上げることが目標としている。

また、日本語化したソフトウェアは、本研究事業のみではなく、より一般的に広く本邦における疫学研究・臨床研究でも利用できるように、汎用性・公共性の高いものとして、フリーソフトウェアとして Web 上に公開し、本邦における医学研究の発展に資するものとして考えている。

D. 考察

Record Linkage の方法論の重要性は、古くから認識されていたが、本邦で利用可能な統計においては、米国のような社会保障番号による正確なリンクができないという難点があり、近年でも、薬剤疫学のデータベース研究などでも同様の議論が挙がっている(久保田, 2011)。本研究の成果として開発される Record Linkage システムやソフトウェアは、汎用性・公共性の高いものとして、広く我が国における医学研究の発展に資するものとして考えている。

一方で、Record Linkage そのものは、対処療法以外の何物でもなく、科学的研究の妥当性を保証するためには、個人を識別する正確な ID などを、省庁・研究事業を問わずに導入するなど、抜本的な改革が要求される場所である。

引用文献

- Christen, P. (2007). Febrl—Freely Extensible Biomedical Record Linkage (User Manual; ver. 0.4.01). Department of Computer Science, The Australian National University.
- Christen, P. (2008). Febrl—Freely Extensible Biomedical Record Linkage. Proceedings of the Australian Workshop

on Health Data and Knowledge Management, Wollongong.

- Fair, M. (2004). Generalized record linkage system — Statistics Canada’s record linkage software. *Austrian Journal of Statistics* 33: 37-53.
- Gomatam, S., Carter, R., Ariet, M., and Mitchell, G. (2002). An empirical comparison of record linkage procedures. *Statistics in Medicine* 21: 1485-1496.
- Herzog, T. N., Scheuren, F. J., and Winkler, W. E. (2007). *Data Quality and Record Linkage Techniques*. New York, Springer.
- 久保田潔. (2011). アジアのデータベースとレコード・リンケージ. *薬剤疫学* 16: 27-35.
- Li, X., and Shen, C. (2013). Linkage of patient records from disparate sources. *Statistical Methods in Medical Research* 22: 31-38.
- Olsen, J. (2008). Using secondary data. In *Modern Epidemiology* (3rd edn.), Rothman, K. J., Greenland, S., and Lash, T. L., eds. pp. 481-491. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
- Sariyar, M. and Borg, A. (2010). The RecordLinkage package: Detecting errors in data. *The R Journal* 2: 61-67.

E. 研究危険情報

なし

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

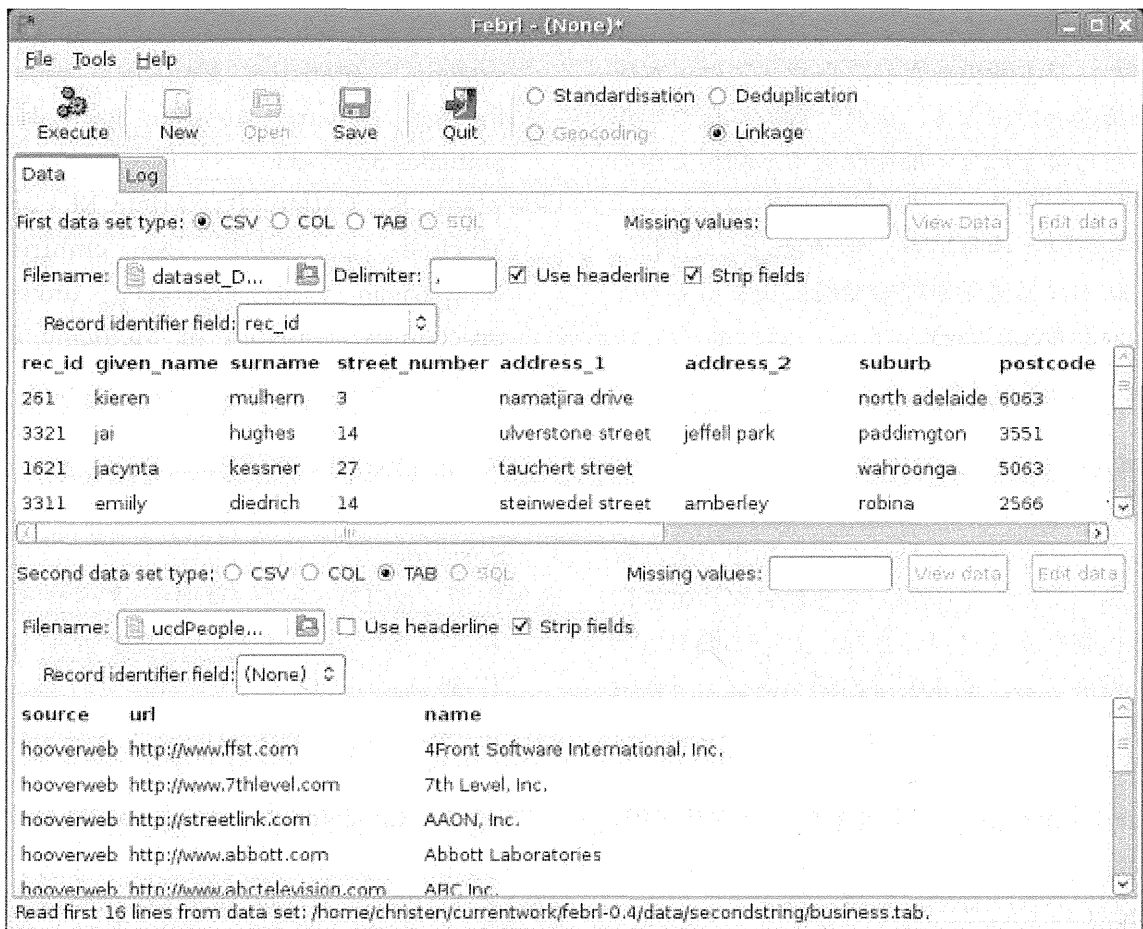


図1 Record Linkage ソフトウェア Febri のスナップショット。複数のデータベースのデータを、簡単な手順で連結することができる。

(<http://sourceforge.net/projects/febri/>)

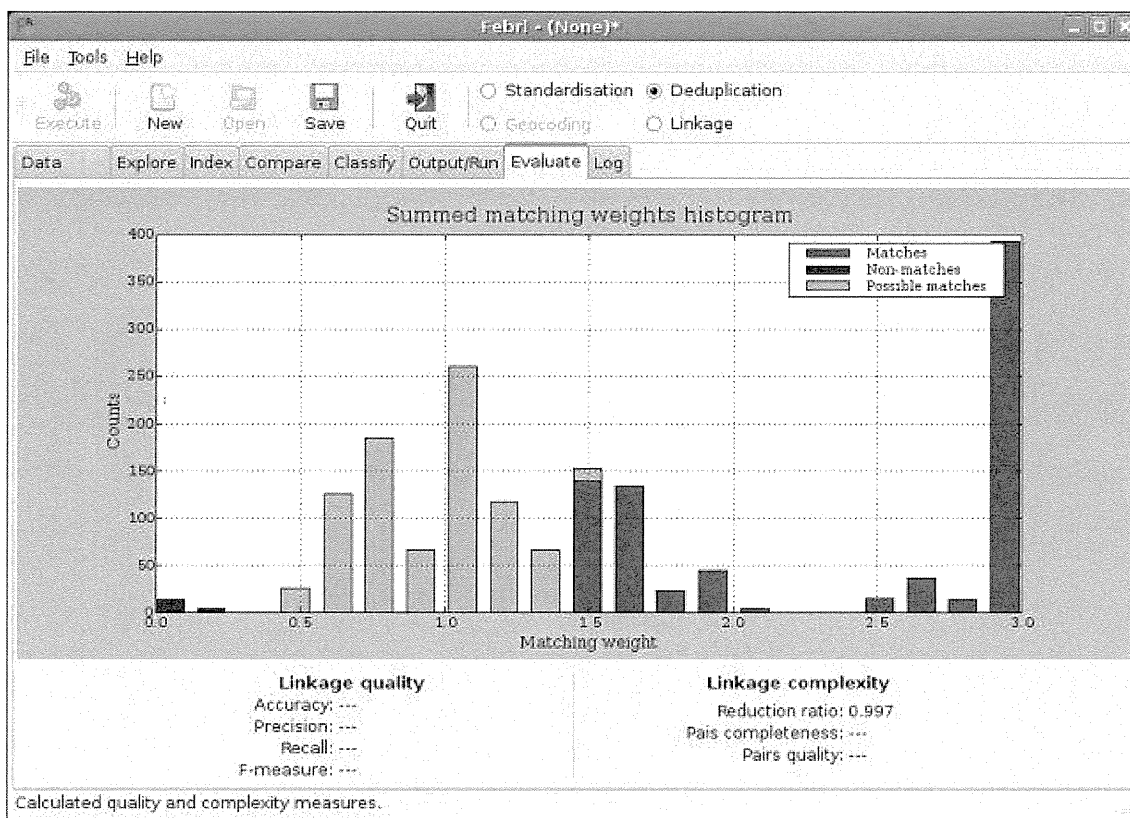


図2 Record Linkage ソフトウェア Febri のスナップショット. 高度な Linkage のアルゴリズムも、簡単な操作で扱うことができる。

(<http://sourceforge.net/projects/febri/>)

汎用表計算ソフトによるデータ登録項目の定義手法の研究

研究分担者 山野辺 裕二（国立成育医療研究センター 情報管理部 情報解析室長）

研究要旨

小児慢性特定疾患治療研究事業のデータ登録において、将来のデータ収集手法の多様化に備え、さまざまなデータ入力・収集技術の検討を行ってきたが、今回はタブレット端末などによるデータ入力システムにおいて、収集内容の定義をより容易に行なうことのできるしくみを検討した。

広く使われている表計算ソフトで入力項目の定義を行なうことで、タブレット端末等でデータ入力が行えるシステムを開発した。このシステムは従来の病院用電子カルテとの連携も可能であった。表計算ソフト上での項目定義は、データベース設計に詳しくない医療者でも容易に利用できることが確かめられた。

研究協力者:

小田部 昭（株式会社ビジネスブレイン太田
昭和 情報セキュリティ研究所）
芳賀 政伸（株式会社ビジネスブレイン太田
昭和 情報セキュリティ研究所）
宮嶋 智晴（株式会社 SCSK）

等で情報を収集するための最低限の項目属性を決定した。その項目属性の設定を、Microsoft 社の汎用表計算ソフトである Excel 2013 の表計算ファイルで行えるように項目を設定した。

この Excel 定義表を読み込むだけで、Web サーバーに入力項目が設定できるシステムを、システムスクエア株式会社と共同開発した。

A. 研究目的

小児慢性特定疾患治療研究事業のデータ登録において、将来単純なデータ収集のしくみが要求された場合に備え、さまざまなデータ入力・収集技術の検討を行なうことを研究の目的とした。今回は Web サーバーを用いたデータ収集システムの定義に、汎用表計算ソフトを応用することで入力項目設計の簡便化を図ることを目的とした。

（倫理面への配慮）

本研究には実際の患者情報は用いず、ダミー患者データを準備して、実際の入力作業を行った。

B. 研究方法

富士通株式会社製の病院向け電子カルテシステムである EGMAIN-GX のテンプレート・ソースファイルを解析し、Web システム

C. 研究結果

前述の方法に沿って決定した最低限の項目属性は次のとおりである。

Excel 定義表のルール（図 1）

- ・ A 列（問診票ファイル名）2 行目