

研究課題

新生児マススクリーニングのコホート体制、支援体制、および精度向上に関する研究

研究代表者 山口清次 (島根大学医学部 教授)

研究要旨

タンデムマス (TMS) スクリーニングが2014年度から全国に導入された。「新生児マススクリーニング (NBS) が小児の障害予防、国民の福祉向上に役立っているのか、国民の福祉により効率よく貢献するためには何が必要か」をテーマとして研究を行った。今年度、以下の成果があった。

(1) 稀少疾患に対するコンサルテーション体制 : TMSスクリーニングは超稀少疾患が多く陽性者が出ると現場では戸惑うこともある。これを緩和するために東京にコンサルテーション窓口を設置して、必要に応じて専門家にアクセスできる体制が作られた。回答をブラッシュアップし、また自治体等を対象にした (タンデムマス通信) という情報誌も定期的に刊行する体制を作った。

(2) 患者登録コホート体制 : 自治体から厚労省に1年間に発見された疾患と患者数が報告されてきた。さらに研究班から患者の生年月日、診断した医療機関名等を調査した。次いで2次調査として診断した医療機関を対象に診断した方法と治療法について調査する体制を作った。1年目の現時点では参加自治体は41/47都道府県 (87%) の参加率であった。

(3) 新しい診断指標の開発 : 突然死する乳児が多いCPT2欠損症は偽陰性偽陽性が多いために、2次疾患となっている。今回CPT2欠損症の効率の良い診断指標を開発した。本症は1次疾患にして障害発生の予防をすべき疾患である。

(4) スクリーニング向上のための2次検査法の開発 : 血液ろ紙を検体としてマルチモードクロマトグラフィーを用いて、代謝疾患マーカーを分離・定量分析する系を開発した。通常の系では判別が難しいアミノ酸類やアシルカルニチン類の異性体判別が可能であった。さらに有機酸やそのグリシン抱合体の分析も可能であった。この方法は質量分析装置に「カラム」を接続するのみで、診断の迅速化につながると期待される。

(5) TMSスクリーニングのための精度管理体制の確立 : 技能試験 (PT) と、精度試験 (QC) のための検体を作成した。年3回のPT試験、年1回のQC試験を行った。これにより全国検査機関の標準化と、自己チェックに役立つと思われる。

(6) 次世代のNBSの在り方 : これまでNBSでは診断指標を量として測定してきた。測定できないものはどんなに重要な疾患でもスクリーニングができなかった。今後原発性免疫不全症のスクリーニングにはろ紙から抽出したDNAが使われるようになっている。また例えばウィルソン病や突然死を起こす不整脈 (QT延長症候群) などの障害を予防するために遺伝子スクリーニングも考慮すべきである。

(7) 次世代シーケンサ (NGS) の応用 : NBSにNGS導入も考慮すべき時期に来ているかもしれない。確定診断を簡便に行う方法としてNGSでわかる情報の中から「新生児マススクリーニング疾患パネル」(約50種類の遺伝子) をセットしておき、NBSで陽性を示した患者を

検査して簡便な確定診断が可能になる。また病型や予後判定にも役立つ情報が得られるかもしれない。NGSを用いた研究として1,070名分のゲノム参照パネルを用い、変異予測ソフトによる保因者数から患者頻度を予測できることが示された。NGSからPKUの頻度を推定したところ、4.5万人に1人、実際のパイロットスタディーでは5.3万人に1人で、ほぼ近い値が得られた。同じ手法でNGSから予想される頻度と実際のスクリーニングで発見される頻度に大きな乖離がある場合は、見逃し例の多い疾患と推定できる。この方法は、我が国の遺伝性希少難病の患者数を把握する有効な一手段となる可能性がある。

(8)治療用特殊ミルクの安定供給に関する研究：諸外国の状況、わが国の状況を調査した。TMSによって対象疾患が拡大し、またNBSで発見された小児が成人して社会参加し始めているなどの要因も加わり、特殊ミルクの安定供給体制、成人後も含めた医療費支援体制も検討すべき時期に来ている。欧州では多くの国で特殊ミルクは公費負担か償還制度がとられている。さらに特殊ミルクの法的整備、成分の再検討、災害時等の危機管理体制も整備すべきである。

研究協力者

重松陽介（福井大学医学部 教授）
原田正平（国立成育医療研究センター研究所
マススクリーニング研究室長）
松原洋一（国立成育医療研究センター研究所長）
大浦敏博（東北大学小児科非常勤講師）

成人し社会参加しつつあり、治療用特殊ミルクの安定的な供給体制が不可欠となっている。

そこで 稀少疾患のコンサルテーション体制、患者登録・コホート体制、スクリーニング診断精度の技術向上、タンデムマス精度管理体制、次世代を見据えた新技術の開発、および治療用特殊ミルクの安定的供給体制の確立について検討した。

A．研究目的

2014年度から、全国の新生児マススクリーニング（NBS）にタンデムマス（TMS）が導入された。タンデムマスを導入した新生児マススクリーニング（TMS スクリーニング）によって対象疾患が拡大し、より多くの小児が障害防止の恩恵を受けることが期待される。一方 TMS スクリーニング対象疾患は超稀少疾患であり、専門家も少なく、異常が発見されたとき現場では小児科医といえども不安を持つ可能性がある。全国どこからでも専門家のネットワークにアクセスできる体制があるとそれが解消される。

また TMS スクリーニングでは、新たな精度管理体制が必要となり、さらに新しい診断指標の開発や精密検査法の開発等による診断精度の向上が求められる。TMS スクリーニングと同時に将来の NBS の在り方を検討することも必要である。またわが国の NBS が開始されて 37 年が経過し患者は

B．研究方法

1．コンサルテーション・患者コホート体制に関する研究（研究代表者 山口清次）

1) コンサルテーション体制：タンデムマスで陽性が出た時、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（コンサルセンター）が 2014 年 4 月から設置された。コンサルタントは日本マススクリーニング学会から推薦された医師 11 名と検査技師 4 名でスタートした。コンサルテーション活動を通じて効率的な体制のあり方を検討した。

2) 各地区の連携体制の調査：パイロットスタディーを早期から参加していた地域を中心に各地区の連携体制について調査した。

3) 患者コホート体制：タンデムマスで発見された患者登録の枠組みを作り、調査項目等を検討

した。

4) タンデムマス対象疾患の急性発症例検討：自験例と文献から症例を収集した。

5) 確定診断技術の検討：確定診断のための次世代シーケンサ (NGS) の応用の在り方を検討した。

2. マスクリーニング検査精度向上に関する研究 (研究分担者 重松陽介)

1) 検査施設の分析方法と検査値、及びスクリーニング精度の調査

各検査施設の 2013 年度の TMS スクリーニング初回検査結果から集計一覧表を作成後、技術部会で別途作成した EXCEL ワークシート「集計・解析シート」により解析した。また TMS スクリーニング実施状況として、初回検査件数、再採血数、精査数、発見患者数などを調査した。

2) 検査施設のスクリーニング実績とカットオフ値の調査

2012 年度、2013 年度における全精査例について、精査依頼年度、疑われた疾患名、精査結果、確定診断名、初回検査データを調査した。

3) 新しいスクリーニング指標の開発 これまでのスクリーニング指標では発見が困難であった患者のデータを基に、適切なスクリーニング指標を開発し、有用性をシミュレーションした。

4) LC-MS/MS 法による二次検査法の開発：偽陽性率の高い対象疾患を対象に、初回濾紙血を用いることにより対象疾患の化学診断情報が得られる二次検査法として、新開発の LC カラムを用いて分析条件を検討し、患者検体を用いて有用性を確認した。

5) 新生児マスキングの標準化：欧米における検査施設基準、精度保証システム、NBS システムの評価方法、検査法の標準化の動向を国際学会報告や関連ホームページから収集し、我が国の現状を調査し比較検討した。

3. 外部精度管理体制の確立に関する研究 (研究分担者 原田正平)

1) 外部精度管理検体の組成：化合物の種類、量を検討し改良する。

2) 精度向上と地域差の是正：検査の質の維持、地域格差の是正を目的として精度管理検体の検査実施状況を検討した。

4. 次世代のマスキングの在り方に関する研究 (研究分担者 松原洋一)

1) 国内外の新しいマスキング法や網羅的遺伝子解析法に関する情報を収集した。

2) 検討すべき新しい対象疾患についての情報を、文献、関連研究者および関連学会を通じて収集し解析した。

5. 治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究 (研究分担者 大浦敏博)

「治療用特殊ミルク」を効率的かつ安定的に運用することを目的として、運用上の問題点を検討し、その解決のための方法について検討した。

(倫理面への配慮)

患者コホート研究については、島根大学医の倫理委員会で承認されたものである (第 1622 号)。データ管理は当面島根大学 (研究代表者の所属機関) でオフラインのパソコンに情報を蓄積する。調査する患者情報は連結可能匿名化として、事務局では個人名を取り扱わない。

C. 研究結果

1. コンサルテーション・患者コホート体制に関する研究

1) コンサルテーション体制：2014 年 12 月 20 日までの実績でコンサルテーションセンターには 77 件の問い合わせが寄せられた。質問者は小児科医師が最多で 45 件、次に検査機関からの 18 件と続いた。自治体からの問い合わせも 8 件あった一方で産科関連からは併せて 6 件と少なかった (表 1)。

表 1. コンサルセンターへの相談者の内訳

小児科医	45
検査機関	18
行政担当部署	8
産科施設	6
計	77

(2014年12月20日時点)

2) 各地区の連携体制の調査

各地区の主な課題と現状について、以下のような点があげられた。

地理的な要因から精査機関が広域に分散せざるを得ない地域がある。

メール等による連携体制が構築されつつある。

精査機関の偏りのある地域がある。

特定の医療機関に特定の偽陽性例多発するケースがあった。例えば、ピボキシル基含有抗菌

薬がルチンに投与されている機関や、厳格な母乳主義のために異化亢進と思われる所見のみられるケースがあった。

カットオフ値設定の問題点が残っているために、他の検査機関に比べ偽陽性率が高いケースがあった。

広域の地域で先天代謝異常フォーラム、またはマススクリーニングフォーラムを定期的開催して、セミナーや情報交換を通じて、質の維持向上を図っている地域があった。

3) 患者コホート体制：タンデムマスで発見された患者登録の枠組みを作り、調査項目等を検討した。

調査方法の確立

表 2 に示す調査内容、形式とした。

表 2. 患者登録・コホートのための調査内容

種類	1次調査	2次調査
調査対象部署	自治体	診断した医療機関
調査項目	疾患名 患者 ID (匿名化) 生年月日 診断医療機関名	診断方法 発見時の状況 治療方針 その他の特記事項

原則として調査票は、悉皆性を優先するために選択形式(チェック)とし、回答しやすいよう配慮した。

患者コホートに自治体参加率

2014年12月時点で、47都道府県のうち41の自治体が参加している。2013年度に発見された患者について調査したが、約80%の自治体からの回答では49例の患者が発見された。頻度の高い疾患は、フェニルケトン尿症(PKU):4万人に1人、プロピオン酸血症:6.7万人に1人、極長鎖アシル-CoA脱水素酵素(VLCAD)欠損症:10万人に1人、の順であった。

4) タンデムマス対象疾患の急性発症例検討：私信を中心にして5例の発症症例を収集した。5

例はともにカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-(CPT2)欠損症であった。発症時期は生後7か月、8か月(2例)、9か月、および1才1か月であった。全例発熱を契機に急性脳症で発症し、4例が突然死、1例が重症心身障害児となった。

5) 確定診断技術の検討：確定診断のための遺伝子解析をNGSで行うために、新生児マススクリーニング対象疾患遺伝子パネル(50種類)を提言した(表3)。

表3. 新生児マススクリーニング対象疾患遺伝子パネル(50種類)

ALT, GALK, GALE, PCCA, PCCB, MUT, MMAA, MMAB, MMACHC, MMACHD, LMBRD1, ABCD4, HCFC1 IVD, MCCA, MCCB HMGCL, HLCS, BD, SLC5A6, GCDH, ACADVL, ACADM, HADHA, HADHB, CPT1A, SLC25A20, CPT2, OCTN2, ETFA, ETFB, ETFDH, SLC25A13, ACAT1, HSD17B10, PAH, GCH1, PTS, SPR, QDPR, PCBD 1, BCKDHA, BCKDHB, DBT, DLD, CBS, MTR, MTRR, MTHFR, MAT1A, ASL, ASS1

2. マススクリーニング検査精度向上に関する研究

1) 検査施設の分析方法と検査値、及びスクリーニング精度の調査

2013年度の各施設のタンデムマス(TMS)検査の正常値分布およびTMS実施状況の調査を行った。その結果、Leu+Ileu、C3、C3/C2、C5-DCのカットオフ値と99%値との関係から、カットオフ値の設定が適正ではない施設があることが確認された。また、C8/C10、C14:1/C2比において、ばらつきが大きい施設が確認された。再採血率は87万あまりの検体で0.39%、即精査率(0.018%)、再採血後精査率0.029%、総精査率0.047%であった。また、検査機関を対象としたアンケートでは、発見患者数は54例で発見頻度1:16,150であった

2) 検査施設の発見患者データの調査

2013年度34検査機関(総検査数85.4万)からの回答によると、患者84名(頻度1:10,200)で

あった。

3) 新しいスクリーニング指標の開発

CPT2欠損症の従来の診断指標は、図1に示すように、C16(cut-off 6.2)とC18:1(cut-off 3.0)であったが、これでは見逃し例が相当数あった。このため本症は1次対象疾患にできなかった。今回(C16+C18:1)/C2の診断指標を開発し、同時にC16のcut-offを3.0に下げたところ、偽陽性偽陰性を著しく減らすことができることが明らかになった。メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症で濾紙血中メチルマロン酸・3ヒドロキシプロピオン酸濃度測定を組み合わせたカットオフ値を開発した。C3/C2のカットオフ値も活用する必要があることが明らかになった。また、ホモシスチン尿症を伴うB12反応型メチルマロン酸血症については、C3/メチオニン比が鋭敏な指標となることを示した。

(次ページへ続く)

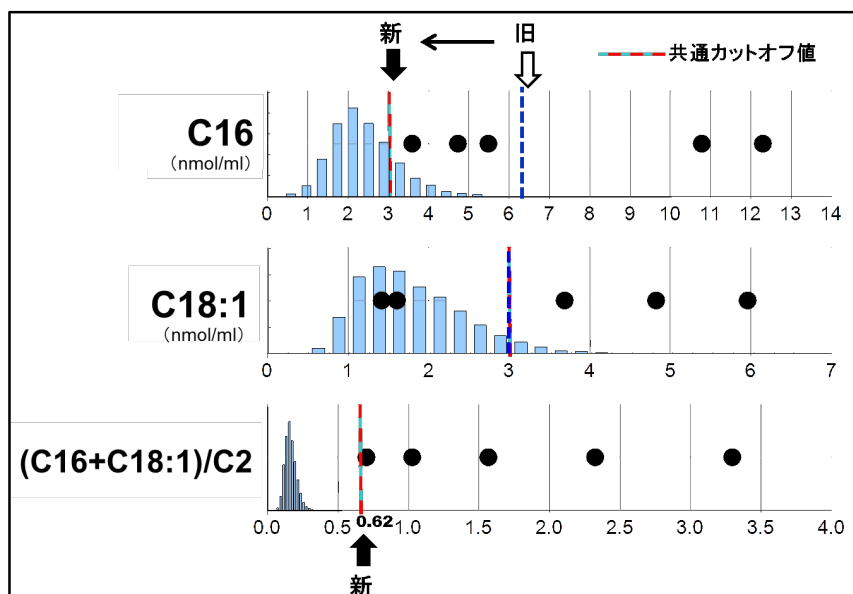


図1. CPT2欠損症の診断指標の検討

従来の指標は C16 (cut-off 6.2) と C18:1 (3.0) では見逃し例が多かった。今回新しい診断指標として (C16+C18:1) /C2 (0.62) と C16 (3.0) に設定することにより偽陽性偽陰性を著しく減らすことができることが分かった。

4) LC-MS/MS 法による二次検査法の開発

以下の対象疾患について LC-MS/MS 法による二次検査法を確立した。メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症では、濾紙血サンプル分析で GC/MS 法と同等の精度で診断が可能であることを確認した。グルタル酸血症 型 (GA-1): 新生児期の 3-ヒドロキシグルタル酸とグルタル酸の濃度を同時に高感度で測定出来る分析条件を決定した。メープルシロップ尿症: アロイソロイシンが精度よく定量できることが明らかになった。イソ吉草酸血症: 抗生剤投与で増加するピバロイルカルニチンとイソバレリツカルニチンなどの異性体との分別定量が可能となった。

5) 新生児マススクリーニングの標準化

検査施設の要件として、欧米では一定の基準をクリアした認証検査施設のみが NBS を実施できる。一方、日本では一般的な検査のできる検査施設ならどこでも検査受託が可能で、自治体によっては年度ごとに一般競争入札が行われている。

わが国では、臨床検査技師等に関する法律により規定された登録衛生検査所の認定を受けている施設は 43%であった。また、日本マススクリ

ーニング学会の示した NBS 検査施設基準・TMS スクリーニング検査施設基準があるが、検査機関が基準をどの程度クリアしているは不明である。

スクリーニングシステムの機能評価として、採血 (日齢、適切な濾紙採血状況)、検体送付 (採血から検体送付・検査機関受付までの所要日数)、アメリカでは州レベルのデータを全国レベルで評価できるシステムが法律に基づき連邦政府の支援を受けて行われている。我が国ではシステムティックなデータ収集・解析を行っている自治体は極めて少ない。

検査施設間測定値のハーモナイゼーションを図るため、NBS 対象疾患の濾紙血液リファレンス検体を作成して各国の外部精度管理機関や試薬メーカーへ提供しており、NBS 検査では標準濾紙血液を用いることが標準となっている。

米国 R4S プロジェクトは TMS スクリーニングの大規模データベースを利用して、偽陽性率の低減と陽性的中率の改善を図る目的で構築されたシステムである。我が国でも一部の検査機関が R4S に参加しているが、すべての検査施設が参加してアクティブなユーザーとなるには英語への

リテラシーの課題がある。さらに、採血は海外では生後 24 時間から 72 時間以内がほとんどであり、我が国の 96 時間から 144 時間採血と異なっているため測定データの乖離も指摘されている。

3. 外部精度管理体制の確立に関する研究

1) タンデムマス精度管理体制の構築

精度管理体制を整えた。図 2 に示すように、その窓口は NPO 法人タンデムマス (TMS) 普及協会である。TMS 普及協会から精度管理センター (成育医療センター研究所 MS 研) に委託し、MS 研では技能試験 proficiency test (PT) を年 3 回以上、精度管理試験 (quality control test, QC) を年 1 回以上行う。

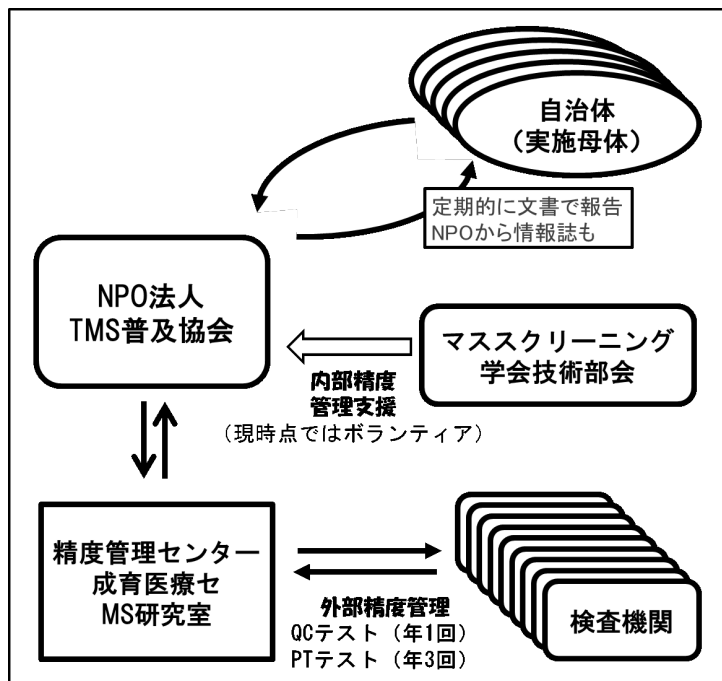


図 2. TMS スクリーニングの精度管理体制

精度管理センターでは、全国 41 の検査機関に対して PT テストと QC テストを定期的に行う (外部精度管理)。また日本マスキング学会技術部会がボランティア参加して、全国の検査機関で内部精度管理を行っている。内部精度管理では、各検査機関の測定値を集めて各測定項目の正常範囲、カットオフ値を一覧表にして、検査機関の位置を示す。発見された患者の測定値などを収集、蓄積して、カットオフ値の設定等について相談・指導を行っている。

2) PT 検体の作成

PT 検体は、先天性甲状腺機能低下症、先天性副腎過形成症及びガラクトース血症を対象とした診断指標成分を添加したものと作成した。今回新たに TMS スクリーニング用 PT 検体を作成した。今年度は C3、C5、C8、C5-OH、C14:1 を添加した血液を作成した。上記の診断指標を人工的に添加

しないものを正常検体とした。2014 年 6 月、9 月、2015 年 2 月に (年 3 回) 全国 38 指定検査機関に正常・異常検体 10 枚 1 組として送付して PT 試験を行った。

3) QC 検体の作成

QC 検体は、対象疾患の検出に必要なアミノ酸、フリーカルニチン及びアシルカルニチン (以下、

アミノ酸等)を含んだ溶液を保存血液(以下、無添加血液)に規定の濃度となるように添加した。血中濃度を参考にして、低・中・高濃度の検体とし、無添加血液とあわせて4濃度を1組とした。外部精度管理実施に必要なスポット数のQC検体(4濃度1組)を平成27年1月、冷凍状態で指定検査機関に送付した。指定検査機関では1日1回測定で連続した10日間行うことを依頼した。

測定対象項目がアミノ酸10種類、アシルカルニチン21種類となり、その4濃度、計20測定分(濃度データとして1施設2,480件)となるため、TMS装置に内蔵されたデータ出力機能を活用し、一定の様式に従った電子ファイルとしてMS研に送付を依頼した。

4. 次世代のマススクリーニングの在り方に関する研究

国内外の新しいマススクリーニング法や網羅的遺伝子解析法:乾燥濾紙血からDNA抽出をおこなって遺伝子解析を行う遺伝性疾患として以下のような疾患がある。

1) 原発性免疫不全症は米国の一部の州ですで行われている。わが国でも検討対象疾患の候補である。

2) NGSを基盤とするのう胞線維症、PKU、或いはガラクトース血症などのスクリーニングが行

われている国もある。

3) NGSを応用して、住民コホート1,070名分のゲノム参照パネルを用い、変異予測ソフトによるPKU保因者数を算定したところ、疾患頻度が4.5万人に1人と計算された。パイロット研究のPKU頻度5.3万人に1人に近い頻度と推定された。我が国の遺伝性希少難病の患者数を把握する有効な一手段となる可能性がある。

5. 治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究

わが国の治療用特殊ミルクは、表4のように分類されている。医薬品(保険収載)、登録品(公費とメーカーの負担)、登録外(メーカー負担)、および市販品(患者が購入)である。

1) 治療用特殊ミルクの提供体制の外国との比較

欧州ではPKUの頻度が高く、また治療の歴史も長い。表5に示すように治療用特殊ミルクの提供体制が整備されている。多くの国で年齢にかかわらず公費負担、または償還のところが多く、また障害者雇用、障害者税控除なども進んでいる。

表4. わが国の特殊ミルクの種類と費用負担

	医薬品目 (薬価収載品)	登録品目	登録外品目	市販品目の 4種類
分類	医療用医薬品(医師の処方箋が必要)	特殊ミルク共同安全開発委員会により、検討された品目	乳業会社の負担により開発	乳業会社により販売
費用	健康保険適用。 小児慢性特定疾患治療研究事業により医療費の一部を公費負担(20歳未満)	公費、乳業会社負担により無料(20歳未満)	乳業会社の負担により無料	有料
入手方法	医師の処方により薬局で入手	医師が特殊ミルク事務局宛てに申請	医師が特殊ミルク事務局宛てに申請	乳牛会社に問い合わせ
適応条件	適応疾患	先天性代謝異常症	(原則として)先天性代謝異常症	適応疾患に使用
品目の例 (対象疾患)	PKU、MSUD	ガラクトース血症、アミノ酸血症、有機酸血症、GLUT-1欠損症	電解質代謝異常(心、腎、副腎)、ケトンフォーミュラ	乳糖不耐症、アレルギー、MCTミルク

表 5 . 欧州のフェニルケトン尿症に対する公費負担

	低タンパク質	PKUミルク
英国	完全償還	障害者手当
ドイツ	特別なケースに限って完全償還	障害者税控除
イタリア	完全償還	障害者認定（優遇雇用）
オランダ	公的負担なし完全償還	特になし
日本	登録ミルク（公費とメーカーで俯瞰）	保険適用+小児慢性公費負担（20歳まで）

2) 治療用特殊ミルクの問題点

(1)法規上の課題：「特殊ミルク」が「食品衛生法」に準じて供給されるが、「病用」や「医師の指示のもとに・・・」などの表示は問題があると考えられる。今後は病名を含む表示を中心に見直していくことが望ましい。

(2)組成上の課題：従来欠乏が懸念されていた「ピオチン」の使用基準が2014年6月改正され、添加可能となり、順次添加することとなった。しかし、使用基準改正は「調製粉乳および母乳代替食品」についてのみであり、品目によっては添加できない可能性がある。また、セレンやヨウ素など未解決の微量成分も課題が残っている。

(3)改良・新規開発上の課題：TMSスクリーニングの開始とともに、特殊ミルクの改良・新規開

発が望まれている。しかし、研究開発に人的・経済的負担が大きいことが問題となる。

(4)ミルク品目の統合：稀少疾患のため出荷量も少ないので、効率的な供給を目的として、表6に示すように、同種品を統合して登録品25種類を22種類に減らした（表6）。

(5)危機管理：災害や突発的事故への対応を目的として各社ミルクの在庫を2ヶ月以上に積み上げることにした。異物混入などの対応について対応フロー案を作成した。

(6)供給対象年齢の課題：特殊ミルクの対象年齢は、これまでのところ20歳未満に限られている。行政担当部署の枠組みを超えた取り組みが必要である。

表 6. 特殊ミルクの統合

特殊ミルク	統合前のミルク	統合後
乳糖除去粉乳	「MC-2」	110
メチルマロン酸血症 プロピオン酸血症	S-10	S-22
低リン粉乳	720	MM-5
種類数（登録ミルク）	（25種類）	（22種類）

D. 考察

今年度から全国的にTMSスクリーニングが開始された。これによって対象疾患が著しく拡大する。

新技術導入が、小児の障害予防福祉向上に貢献するためには、適切な体制を構築して進めてゆく必要がある。本研究班では、稀少疾患に対するコンサルテーション体制、患者登録コホート体制

の確立、スクリーニング精度向上のための診断指標の開発及び2次検査法の確立、TMSスクリーニングのための精度管理体制の確立、次世代のNBSの在り方、およびNBS拡大に伴う治療用特殊ミルクの安定供給体制について研究した。

患者コホート体制は、小児科医のみならず検査機関、自治体、産科機関などからもアクセスされるようになって機能してきたと思われる。全国的に認知されていないところもあるので広報活動も必要である。さらに各地区の連携体制と中央コンサルセンターが連携して事業の質を上げることを目的として、自治体、医療機関、検査機関を対象として「タンデムマス通信」を定期的に刊行し始めた。

患者登録コホート体制は、患者の個人情報の取り扱いに注意を要するため倫理委員会で十分な審議と指導を受けて、実質的に2014年11月から作業を開始した。匿名化して個人情報を扱うが、稀少疾患の治療法開発向上、事業評価、および稀少疾患の情報のフィードバックなど社会的貢献と患者家族の利益がはるかに大きいと判断して、患者の同意は省略した疫学研究とした。今年度患者コホート参加自治体は47都道府県中41で新生児数は80%余りであるが、来年度以降は悉皆性(100%)のある研究としたい。

TMS対象疾患の中には、特に脂肪酸代謝異常症で、安定している時は正常と変わらないが感染などを契機に急性発症して後遺症を残したり突然死する症例が知られている。急性発症した症例を収集したところ、私信の範囲であったが5例収集したところ、5例ともにCPT2欠損症であった。従来の診断指標では見逃しや偽陽性例が多かったために2次対象疾患に入っているが、是非1次疾患に格上げしてCPT2欠損症による障害予防をはかるべきである。本研究によって新しく制度の良い診断指標が開発された。さらに確定診断のために次世代シーケンサを応用した「新生児代謝異常マススクリーニング疾患パネル」が提言された(50種類の遺伝子)。解析にかかる経費も年々下がっており、応用が期待される。

TMSが導入されて新しい精度管理体制も確立した。精度管理は一度で合格というものではないので検査の質を向上させるためには、定期的・継続的に行い、必要に応じて相談、指導を行う体制が望ましい。さらに精度管理のデータは自治体にもフィードバックし、検査機関相互の情報交換のできる体制、継続的な研修体制も必要である。

小児疾患領域では予防医学が重要である。TMSスクリーニングが開始されたが、さらに次世代のNBSの在り方を研究する必要がある。例えば、血液ろ紙から抽出したDNAを用いて免疫不全症のスクリーニングが行われている。またリソソーム病の一部がNBSされている国、地域もある。さらにNGSという画期的な機器が著しい勢いで医学の各分野に普及しつつある。NBS領域でも従来の方法ではスクリーニングできない疾患で発症前診断の重要な疾患、例えば、ウィルソン病、QT延長症候群(突然死の危険)などへの応用も考えてよい。

代謝異常症の治療には特殊ミルクが不可欠な疾患がある。これまでわが国では、特殊ミルクの供給は乳業メーカーのボランティアに頼るところが大きかった。対象疾患が増え、患者も成人になり始め必要量が増え、成人後の医療費支援の体制が不完全なままであった。早急に安定供給体制を検討すべきであり、そのためには、特殊ミルクの種類を整理したり、無駄遣いをしないようなフォローアップ体制、或いは特殊ミルクの効果をエビデンスとして出す必要がある。これまで特殊ミルクを供給した後のフォローアップが最近10年以上行われていなかった。さらに特殊ミルクのための資金や家族の負担等について諸外国の状況も調査する必要がある。

E. 結論

TMSスクリーニングが今年度から全国に導入された。本研究班は、「NBSが国民の福祉向上に役立っているのか、国民の福祉により効率よく貢献するためには何が必要か」をテーマとしている。この目的で本研究班では、以下の成果があった。

稀少疾患に対するコンサルテーション体制を構築した。患者登録コホート体制の確立を目指しているが1年目の現時点では参加自治体は41/47都道府県(87%)の参加率である。次年度は100%をめざし悉皆性のあるコホート体制を作る。突然死する乳児が多いCPT2欠損症の診断指標を開発した。是非1次疾患にして障害発生防止の目的を達成すべきである。TMSスクリーニングのための精度管理体制の確立を目指し、PT検体、QC検体を作成して全国の検査機関を対象に動き始めた。さらに内部精度管理体制も構築中である。

次世代のNBSの在り方として遺伝子検査、次世代シーケンサ導入も考慮すべき時期に来ている。

NBS拡大に伴う治療用特殊ミルクの安定供給体制の確立を目指して、諸外国の状況、わが国の状況を調査した。

F．健康危険情報

特になし

G．研究発表

分担研究報告書に記載

H．知的財産権の出願・登録状況

1．特許取得

特になし

2．実用新案登録

特になし

3．その他

なし