

分担研究課題

マスキングのコホート・コンサルテーション体制に関する研究

研究分担者 山口清次（島根大学医学部 教授）

コンサルテーション体制確立に関する取り組み、  
および患者コホート体制確立に関する枠組みづくり

研究協力者 小林弘典（島根大学医学部小児科 助教）

研究要旨

1. コンサルテーション体制等の整備に関する研究：タンデムマスによる 新生児マスキング（以下、NBS）において、全国における診療の質を確保する目的、NBS 検査施設における分析や判定等に関するサポートを目的としてコンサルテーションセンターおよびホームページの整備等が行われている。発足 2 年目はコンサルテーションセンターの主な利用者は小児科医師となり、初年度に多かった検査施設からの利用は減少した。検査施設の経験不足等による初期の混乱が安定化したと考えられる一方、現場の小児科医師の困り感は続いていると考えられる。コンサルテーションセンターは診療の質を保つために重要な役割を果たしていると考えられる。また、ホームページの充実等によりさらなる利用のし易さを念頭に置き情報提供をしていく必要がある。

2. 患者のコホート体制整備に関する研究：2013 年度に NBS 陽性となった例を対象とした登録事業では 67 自治体に協力を依頼し、58 自治体から協力が得られた。98 例の NBS 陽性例について精密医療機関に診断を確認したところ 94 例について回答が得られた。73 例のみが NBS 陽性例として確定診断されていた。現在、2 年目のフォローアップの調査中である。今年度は 2014 年度の NBS 陽性例についての登録を試みた。協力が得られた自治体は 35 自治体にとどまり、協力が得られない理由の大半は個人情報保護条例であった。NBS が国全体として取り組む小児保健事業である事を十分に社会啓発し、本研究が社会福祉の向上に大きな貢献をする事を啓発するとともに、悉皆性のある患者コホート体制の構築に必要な条件を明らかにしていく事が重要であると考えられた。

A. 研究目的

1. コンサルテーション体制等の整備に関する研究

2014 年度から全国実施になったタンデムマスによる新生児マスキング（以下、NBS）において、地域間、施設間での検査結果の解釈や診断・治療水準の確保、NBS 検査施設における分析や判定等に関するサポートを目的としてコンサルテーションセンターおよびホームページの整備等が行われている。上記システムは 67 自治

体からの委託金によって運営されるが、本研究では今年度における実績および今後の課題等について評価を行い、タンデムマス・スクリーニング（以下、TMS スクリーニング）の質向上のための体制の検討および整備を目的とする。

2. 患者のコホート体制整備に関する研究

タンデムマス法で発見される疾患の頻度は、国内のパイロット研究によると、全体としては約 9 千人に 1 人と推定されているが、個々の疾患は数

万出生に1人ないし200万出生に1人以下の頻度である。いずれも超稀少疾患であり、わが国全体で患者数を把握し、自然歴や最適な治療法、治療効果、およびタンデムマス導入による臨床的、医療経済的効果を検討する必要がある。また新生児期に急性発症してマススクリーニングの恩恵を受けることのできない児の実態も不明な点が多い。NBSは公的事業であり、それが小児の障がい発生防止に効率的に貢献しているかどうかを評価するシステムが必要であるが、現状ではそのために必要な、発見された小児の患者コホート体制は構築されていない。本研究では、タンデムマスで発見された疾患の正確な頻度、自然歴、臨床的効果を明らかにするために、疫学研究としてのコホート体制の構築を目指し、その中での課題等について研究する。

## B. 研究方法

### 1. コンサルテーション体制等の整備に関する研究

コンサルテーションセンターについては、前年度に引き続き、自治体、医師、検査機関、産科等医療機関を対象として質問を受け付けた。前年度に改訂した一次受付センターマニュアルで即答

出来ない質問については、質問者が専用のフォーマットに記入した内容をメールで受付し、日本マススクリーニング学会から推薦を受けたコンサルテーション医師団もしくは技師団の中で議論された内容を、受付センターを通じて文章で回答した。

また、コンサルテーションセンターのホームページ(HP)を通じてHP訪問者に対する情報提供の充実を試みた。

### 2. 患者のコホート体制整備に関する研究

図1に調査体制を示す。昨年度に行った2013年度にスクリーニングされた児を対象とした調査に引き続き、今年度は2014年度にスクリーニングされた児を対象としたNBS陽性例に関する情報提供を依頼した。研究概要は、上記のように各自治体に匿名化された情報提供を依頼し、提供を受けた情報を元にして各精密医療機関の中でこれらの情報から患者を照合し、研究班事務局に匿名化された患者情報の提供を依頼した。2013年度に診断された患者については、各医療機関に対して2014年度の経過を調査した。

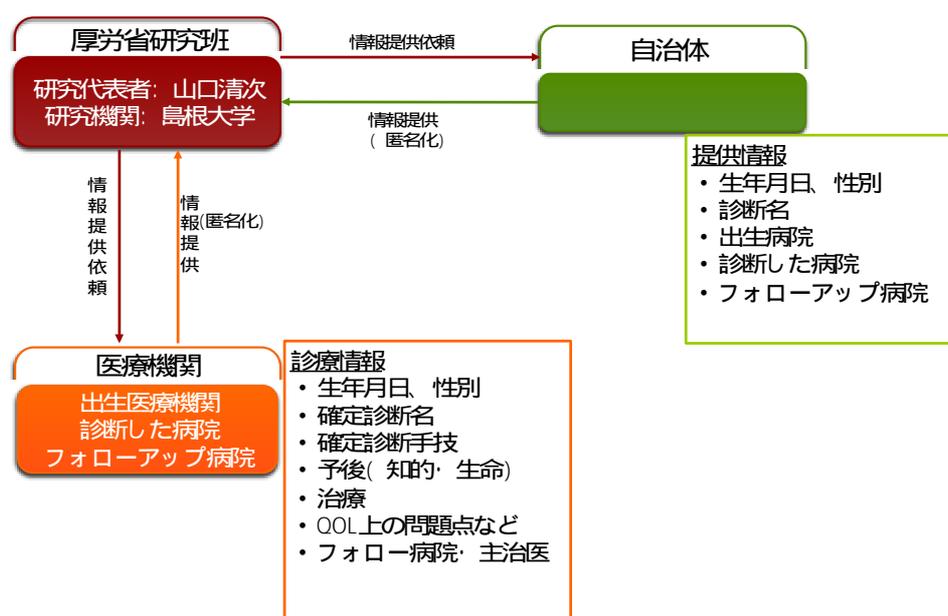


図1. コホート研究体制

各施設に対して行った調査内容は以下の通りであった。1)自治体に依頼した2014年度陽性例の情報

- 診断名(疑い含む)
- 患者生年月日および性別
- 出生医療機関
- 診断した病院(精密医療機関)
- フォローアップ病院、主治医

2)初回登録例に対する調査(2014年度陽性例)

- 確定診断名(病型)
- 患者の出生体重
- 確定診断した方法
- 診断時の症状の有無
- その他(自由記載、特記すべき臨床所見)

3)2013年度のNBS陽性例に対するフォローアップ調査

- 身体発育状況(体重、身長)
- 発達状況(正常範囲か、軽度遅滞、中等度遅滞、重度遅滞)
- 治療状況(方法と効果)
- その他(自由記載、特記すべき検査異常やQOL上の問題点等)

(倫理面への配慮)

本研究は島根大学医学部、医の倫理委員会による承認(通知番号1622号)を受けて行っている。また、本研究の意義を周知するために、研究班ホームページを開設し、本研究の目的、意義、収集する疫学情報の内容、本研究によって来される効果、などを公表している。

## C. 研究結果

1. コンサルテーション体制等の整備に関する研究

2015年1月~2015年12月末までにコンサルテーションセンターへの架電件数は107件であった。質問者の内訳は小児科医からの80件と自治体関係者からの14件にほぼ絞られていた。昨年に77件中18件であった検査施設からの問い合わせは大幅に減少し、1件のみとなった。その他、産科医師、助産師からの問い合わせも1件のみと少数

であった。相談内容に関する比率は昨年と大きな変化はみられず、検査結果の解釈や診断・治療、およびその過程で必要となる精密検査に関する問い合わせが多くを占めた(表1)。

また、一例においては相談内容が緊急を要すると判断された。このケースについては通常のメールによる回答ではなく、コンサル医師が直接電話等で対応する必要があった。

HP上での情報提供については、一般市民、医療・検査機関用のQ&Aの他に、コンサルセンターに問い合わせのあった質問の中から重要と考えられるものを抜粋して「よくあるご質問」として公開した。

## 2. 患者のコホート体制整備に関する研究

前年度に行った一年目の陽性例の登録調査では最終的に67自治体のうち58自治体から情報提供を得られ、98例の陽性例に関する情報が自治体から得られた。これを元に精密検査を行った医療機関に調査票を送り94例(95%)については回答を得た。このうち18例については精密検査の過程でNBS陽性例から除外された事が明らかになり、3例については罹患児である事が疑わしいものの確定診断に至っていない症例であった。最終的には前述の3例を除き73例をNBS陽性例として登録した。

表1. コンサルセンターへの問合せ内容(2015年)

カテゴリー	数	ジャンル	件数
小児科医師	80	数値データについて	4
産婦人科医師	1	検査について	13
検査機関	1	精密検査の相談	35
自治体	14	診断・治療方針	17
助産師	1	検体採取法に関して	3
計	107	再採血・再検査	3
		検体保存方法	4
		検査費用	11
		その他	17
		計	107

表 2. 本研究と他の調査間での NBS 陽性例数と頻度比較

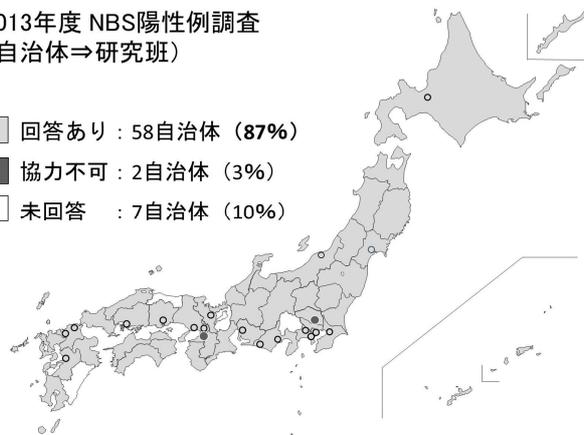
疾患名	2013年度 本研究(母数90万人 <sup>+</sup> )		厚生省データ		(1997-2012) パイロット研究結果
	Pt.(n=)	frequency (×1,000)	Pt.(n=)	frequency (×1,000)	frequency (×1,000)
フェニルケトン尿症	19*	1:47	25	1:41	1:53
メーブルシロップ尿症	2	1:450	3	1:340	1:1,950
ホモシスチン尿症	0	-	4	1:260	1:650
シトルリン血症I型	2	1:450	2	1:515	1:330
アルギニコ酸尿症	1	1:900	1	1:103	1:980
メチルマロン酸血症	6	1:150	6	1:170	1:110
プロピオン酸血症	15*	1:60	15	1:70	1:45
複合加β-オクサレ欠損症	0	-	0	-	1:650
好酸トコリシ尿症	3	1:300	3	1:340	1:150
イソ吉相酸血症	1	1:900	1	1:1,030	1:650
グルタル酸血症I型	2	1:450	3	1:340	1:180
MCAD欠損症	3	1:300	4	1:260	1:100
VLCAD欠損症	5*	1:180	9	1:110	1:160
TFP欠損症	1	1:900	1	1:1,030	-
CPT-1欠損症	2	1:450	1	1:1,030	1:310
シリン欠損症	5	1:180			1:80
βケトチオラーゼ欠損症	1	1:900			-
CPT-2欠損症	2	1:450			1:260
全身性カルニチン欠乏症	3*	1:300	37	1:28	1:260
グルタル酸血症II型	0	-			1:310
CACT欠損症	0	-			-
計	73	1:1.2万	115	1:0.9万	1:1.1万

表 2 は本研究で登録された患者数と頻度、厚生労働省が把握し特殊ミルク情報を通じて公表された 2013 年度の NBS 陽性例の数および頻度と、1997 年から 2012 年にわが国において行われた TMS スクリーニングのパイロット研究で示された各疾患の頻度を示したものである。本研究における各疾患の頻度はおおそパイロット研究のものと同じであった。一方、厚生労働省が把握している数と本研究における登録数はフェニルケトン尿症やホモシスチン尿症、VLCAD 欠損症などではかなり乖離がみられる結果となった。

2015 年度も前年度同様、67 の自治体に 2014 年度の NBS 陽性例に関する情報提供を依頼した。今年度は協力を得られた自治体数が 67 自治体中 35 (53%) にとどまった。協力不可として回答を得た数は 11 自治体にのぼり、前年度の 2 自治体から大幅に増加した(図 2)。協力不可の理由はいずれも個人情報保護条例を理由とするものであった。

2013年度 NBS陽性例調査  
(自治体⇒研究班)

- 回答あり : 58自治体 (87%)
- 協力不可 : 2自治体 (3%)
- 未回答 : 7自治体 (10%)



2014年度 NBS陽性例調査  
(自治体⇒研究班)

- 回答あり : 35自治体 (87⇒53%)
- 協力不可 : 11自治体 (16%)
- 未回答 : 21自治体 (31%)

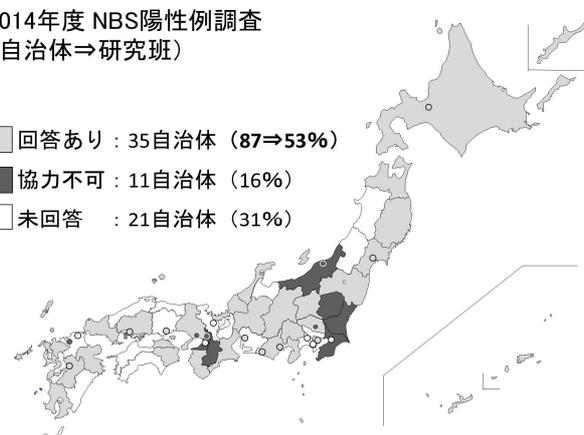


図 2. 自治体からの回答状況  
2014 年度と 2015 年度の比較

前年度の初回登録調査で診断が確認できた2013年度の陽性76例について、一年後のフォローアップ調査を行った。2016年1月末時点では調査票の回収が完了しているわけではないが、49例(64.5%)の回答が得られている(図3)。2013年度のNBS陽性例における現在までの死亡例は、古典型プロピオン酸血症の新生児例が1例、ミトコンドリア三頭酵素欠損症が1例、古典型メチルマロン酸血症の1例が1歳4ヶ月時に感染症を契機として死亡例があった事が明らかになった。

また、確定診断に遺伝子解析が必要と考えられる脂肪酸代謝異常症、軽症プロピオン酸血症においても1歳を過ぎても遺伝子解析を実施していない場合がある事も明らかになった。



図3. フォローアップ調査結果

#### D. 考察

##### 1. コンサルテーション体制等の整備に関する研究

TMSスクリーニングが導入されたばかりの2014年度と異なり、本年度のコンサルテーションセンターに寄せられる質問は、精密検査を行う医療機関や実際に患者のフォローアップを行う小児科医からのものが大半をしめた。問い合わせ内容については前年度と同じ傾向で、極めて稀な疾患が疑われて精密検査機関を受診した場合の現場小

児科医師の「困り感」が反映されていると考えた。小児医療が多様化する中で全ての小児科医師がTMSスクリーニングの対象疾患に精通する事は困難であり、診療レベルを担保するためのシステムとして、コンサルテーションセンターの役割は大きいと考えられる。その一方で昨年に比べるとNBS検査施設から寄せられていた分析のトラブルシューティングや経験の少なさに起因する質問などはほとんど無くなった。これはスクリーニングのシステムを支える検査の部分における混乱の時期を抜けて、安定的に測定が行われるようになった事を反映しているものと考えた。現在は自治体から依頼を受けてNPO法人タンデムマス・スクリーニング普及協会が提供している外部精度管理システムが運用されている。これもNBSの検査事業における安定化に貢献していると考えられるが、コンサルテーションセンターもいざという場合の相談先としてのセーフティネットという意味でも重要である。

タンデムマス・スクリーニング普及協会のHPは多くのページ閲覧があるため、今後も患者家族を含む市民や医療機関、自治体関係者などにとって分かりやすい情報提供の場である事が求められる。今年度はコンサルテーションセンターに寄せられた質問をQ&A方式で紹介する事を行った。一方、コンサルセンターに寄せられる質問の多くが診断や治療、検査法に関するものであった。この事を考慮すると、TMSスクリーニングで陽性となった検査値や疑い病名からフローチャート方式で簡単に鑑別や検査等を提案する構成にする事によりHPが利用しやすくなると期待される。次年度の課題として改良を行う事とした。

##### 2. 患者のコホート体制整備に関する研究

2013年度、2014年度に発生したNBS陽性患者の初回患者登録作業を通じて明らかになったことは、研究班が個人情報排した疫学調査を行う場合であっても、研究班が自治体からの情報提供を得る事が難しい場合があること、精密医療機関から匿名化された状態で患者に関する情報

を得る事については、ほぼ全例からの協力がえられること、が明らかになった。自治体における情報提供ができない理由は各自治体における個人情報保護条例の解釈が異なることが理由であり、この場合は各患者の保護者から同意が得られない場合は情報提供ができないと考える自治体が多かった。NBS は社会全体で取り組む小児保健事業である。とりわけTMSスクリーニングのように対象とする疾患が超稀少疾患である場合、一自治体内のみで事業評価や患者および家族が必要とする社会サポートや医療サポートを検討したり、NBS 事業の費用対便益を検討する事が極めて困難である。今回の研究によって、これまでは必ずしも正確な患者数を把握できていなかった事が明らかになりつつある。また、本研究では発見された患者の経過を追跡することで、NBS による恩恵を受けている患者が多いなかで、早期発見にも関わらず死亡や発達遅滞などを含む障がいを持つに至る患者等についての情報が得られた。これらの情報はNBSの事業評価を行う際には必須であるにも関わらずこれまでシステムとして把握できていなかった。本研究で得られる情報を有効に利用することで、社会の福祉向上に大きく貢献する事が期待できる。

今後は社会に対してNBSの患者コホート調査を行う事によってどのような社会としての利益、患者および家族としての利益があるのかを啓発する努力が必要と考えられる。

## E. 結論

1. コンサルテーションセンターの主な利用者は小児科医師となったが、診療の質を保つために重要な役割を果たすと考えられる。また、ホームページの充実等によりさらなる利用のし易さを念頭に置き情報提供をしていく事が必要である。

2. 患者コホート調査については、現状では自治体からの情報提供が、各自治体における個人情報保護条例によって困難である場合がある。NBS が国全体として取り組む小児保健事業である事を十分に社会啓発し、悉皆性のある患者コホート体

制の構築に必要な条件を明らかにしていく事が重要であると考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Takahashi T, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S: Metabolic disease in 10 patients with sudden unexpected death in infancy or acute life-threatening events. *Pediatrics International* 57(3): 348-353, 2015
- 2) Yamada K, Kobayashi H, Bo R, Takahashi T, Hasegawa T, Nakamura M, Ishige N, Yamaguchi S: Elevation of pivaloylcarnitine by sivelestat sodium in two children. *Molecular Genetics and Metabolism* 116(3): 192-194, 2015
- 3) Yamada K, Kobayashi K, Bo R, Takahashi T, Purevsuren J, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Ohkubo T, Yokota T, Watanabe M, Tsunemi T, Mizusawa H, Takuma H, Shioya A, Ishii A, Tamaoka A, Shigematsu Y, Sugie H, Yamaguchi S: Clinical, biochemical and molecular investigation of adult-onset glutaric acidemia type II: Characteristics in comparison with pediatric cases. *Brain & Development* 38(3): 293-301, 2016
- 4) Bo R, Hasegawa Y, Kobayashi H, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S: A fetus with mitochondrial trifunctional protein deficiency: Elevation of 3-OH-acylcarnitines in amniotic fluid functionally assured the genetic diagnosis. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 6: 1-4, 2016

## 2. 学会発表

- 1) Yamaguchi S: Inborn metabolic disease in Asia: collaborative study with mass spectrometry. The 118th Annual Meeting of the Japan Pediatric Society / The 11th Asian Society for Pediatric Research Symposium. Osaka, April 2015
- 2) 山口清次: 新生児スクリーニングの現状と今後について-厚生労働科学研究班の研究成果と今後の動向-. 平成 27 年度 新生児スクリーニング検査検査技術者等研修会 講演. 東京, 2015 年 6 月
- 3) 山口清次: タンデムマス導入にともなう新生児マススクリーニングの新しい体制. 第 62 回日本小児保健協会学術集会 教育講演. 長崎, 2015 年 6 月
- 4) 深尾敏幸, 中村公俊, 伊藤哲哉, 大竹明, 窪田満, 小林弘典, 長谷川有紀, 坂本修, 清水教一, 但馬剛, 小林正久, 村山圭, 福田冬季子, 濱崎孝史, 遠藤文夫: 新しい診療ガイドラインについて. 第 42 回日本マススクリーニング学会 シンポジウム. 東京, 2015 年 8 月
- 5) 小林弘典: 新生児マススクリーニングとはなんですか? どのような病気が見つかるのですか?. 第 42 回日本マススクリーニング学会 教育セミナー. 東京, 2015 年 8 月
- 6) Yamada K, Bo R, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S: Serum C14:1/C12:1 ratio is a sensitive diagnostic marker for VLCAD deficiency. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2015. Lyon, France, September 2015
- 7) 小林弘典, 山田健治, 坊亮輔, 長谷川有紀, 山口清次, 城下友義, 伊藤利将: 臨床検査を目的とした LC-MS/MS による血清中アシルカルニチンの定量分析法の開発. 第 40 回日本医用マススペクトル学会年会. 浜松, 2015 年 9 月
- 8) 深尾敏幸, 小林正久, 中村公俊, 松本志郎, 但馬 剛, 小林弘典, 長谷川有紀, 濱崎孝史, 坂本 修, 伊藤哲哉: 新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネルによる遺伝子型同定の試み. 第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015 年 11 月
- 9) 山田健治, 坊 亮輔, 小林弘典, 長谷川有紀, 河上早苗, 渡邊あさみ, 松原圭一, 山口清次: VLCAD 欠損症合併妊娠の母児例. 第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015 年 11 月
- 10) 坊 亮輔, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: CPT2 欠損症患者の異化亢進を反映する生化学的検査 ~ アシルカルニチン分析との比較 ~. 第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015 年 11 月
- 11) 小林弘典, 山田健治, 坊 亮輔, 長谷川有紀, 山口清次: タンデムマス・スクリーニング陽性例の前向き患者追跡調査の試み(第一報). 第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015 年 11 月
- 12) Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Bo R, Takahashi T, Yamaguchi S: The disease distribution of organic acidemias and fatty acid oxidation defects detected in Asian countries. 9th Asia-Pacific Regional Meeting 2015 - International Society for Neonatal Screening. Penang, Malaysia, 12 2015

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

