

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（島根大学医学部特任教授）

研究要旨

タンデムマス（TMS）スクリーニング導入を機に、TMSスクリーニングのスムーズな導入と、新生児スクリーニング（NBS）体制の立て直しを目的として、以下の5つの分担研究、すなわち コンサルテーション・患者コホート体制に関する研究、スクリーニング検査精度向上に関する研究、外部精度管理体制の確立に関する研究、次世代のスクリーニングの在り方に関する研究、治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究を行い、今年度（2016年度）以下の成果を得た。

(1)患者全数登録コホート体制は、自治体の行政窓口を介する仕組みよりも、各自治体のNBS連絡協議会のメンバーが主体となって進める方が現実的であり、今後検討すべきである。

(2) TMS コンサルテーションセンターは年々定着し年間相談件数は100件前後であるが、さらにより広く周知して地域格差是正に貢献すべきである。

(3)長期追跡の意義を検討するために、今年度成人PKU患者の実態調査を行った。NBS開始後に診断された患者は、開始前の患者に比べて神経予後は明らかに良好であった。しかし、成人後に治療を中断して神経障害が出るケースが多いなど、成人後の診療体制が不十分なために起こる深刻な問題が提起された。

(4)TMSスクリーニングの臨床的効果を検証してゆくために、乳幼児突然死類似症状で発症した症例を収集したところ、CPT-2欠損症が20例中15例を占めた。TMSスクリーニングでは突然死の予防も重要な目的であり、CPT-2欠損症を一次対象疾患にして積極的に診断すべきである。

(5)NBS 対象疾患のテイラーメード治療を目的として genotyping を 2015 年 5 月以降(1 年 8 か月間) 62 例に行った。特に軽症型の病型の患者の治療についてエビデンスに基づいた診療が貢献することが期待される。

(6)検査施設における検査の実施状況を調査した。一次対象疾患の再採血率は0.31%、即精検率0.017%、総精検率は0.043%であった。偽陰性者を防ぐために一定の偽陽性率は、やむを得ないといわれている。偽陽性率は適正な範囲に入っていることが分かった。

(7)二次検査法として、LC-MS/MS による質量分析法を改変して非誘導体化サンプル処理でメチルマロン酸とホモシスチンを同時測定できる方法を開発した。これにより診断精度が向上するとともに、再採血の呼び出しを減らすことが期待される。

(8)TMS精度管理では、技能試験（PT試験）年3回と精度試験（QC試験）年1回が定着してきた。今年度、精度管理検体を外部委託した。精度が維持されコスト削減も期待される。

(9)各検査機関で測定したデータのweb自動解析システムを構築し、その有用性を検討した。各施設で、他施設とのデータの比較、患者データとの比較、カットオフ値の適正性などを、迅速・的確に評価できることが確認された。

(10)今後 NBS に導入を検討すべき疾患として、諸外国で検討されている原発性免疫不全症 (SCID) スクリーニングの情報を収集した。簡便な遺伝子検査である TREC 測定によって行われ、発症前に骨髄移植などの治療によって救命される。わが国では3施設(名古屋大学、東京医科歯科大学、および国立成育医療研究センター)で検討されている。今後費用対効果等疫学的エビデンスによって導入が検討されるべきである。

(11) TMSスクリーニングによる発見頻度と、遺伝子変異から推定される発見頻度は必ずしも一致しない可能性がある。東北メディカルメガバンクにある全ゲノムシーケンズデータからCPT-2欠損症の疾患頻度を遺伝子変異から推定したところ、HMDBに記載されている遺伝子変異のみを対象として計算すると47万人に1人と計算され、島根大学小児科の患者変異リストに基づいて計算すると4.1万人に1人と計算された。TMS試験研究では28万人に1人であったが、CPT-2欠損症はNBSで見逃し例が多いことが知られ、臨床現場ではTMS試験研究のデータは低いという印象がもたれている。遺伝子変異からの頻度推定と、実際のスクリーニングでの頻度を比較することにより、TMSスクリーニングにおける疾患発見精度が検証できると思われる。

(12) 治療用特殊ミルクの安定供給が問題となっている。今年度米国のメディカル・フード制度について情報収集した。医療保険や償還の対象となっているが、その対象疾患、適応範囲は州によって異なっている。低たんぱく食品は患者家族の自己負担金の割合が多い傾向がある。わが国の治療用食品提供・支援体制構築に参考にして検討すべきである。

(13)PKU 患者の摂取している Phe 除去フォーミュラである A-1/MP- 1 の栄養素と微量元素、ビタミンについて検討したところ、ビオチン、セレン、およびマグネシウム、リン、ヨウ素、亜鉛の微量元素などが長期間の摂取で不足が起こりうる事が推測された。

研究分担者

重松陽介(福井大学医学部客員教授)
 但馬剛(国立成育医療研究センター研究所
 マ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)

A. 研究目的

2014年度より全国の自治体で新生児スクリーニング(以下、NBS)にタンデムマス(TMS)法が導入され、今年度は3年目になる。TMS法のスムーズな導入とNBS体制の立て直しを目的として、本研究では、表1に示す分担研究を柱にして研究を進めた。

表1. 分担研究と研究分担者

研究分担	研究分担者
1. コンサルテーション・患者コホート体制に関する研究	山口清次
2. スクリーニング検査精度向上に関する研究	重松陽介
3. 外部精度管理体制の確立に関する研究	但馬剛
4. 次世代のスクリーニングの在り方に関する研究	松原洋一
5. 治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究	大浦敏博

B. 研究方法

1. 患者コホート・コンサルテーション体制に関

する研究

1) 患者登録コホート体制の検討

研究班で当初より続けている自治体を対象に2015年度の患者数と疾患の調査（一次調査）と、自治体から得られた診断医療機関の主治医を対象に患者の臨床所見を調査した（二次調査）。

2) TMS コンサルテーションセンター（TMS コンサルセンター）

TMS コンサルセンターにかかった2016年度の相談件数、内容等を調査した。

3) TMS スクリーニングの実施状況の調査

各地区のTMSスクリーニングの現状と課題を主だった自治体の中核医師を対象に調査した。

4) 成人PKU患者の実態調査

NBS事業における長期追跡の臨床的意義を確認する目的で、20才以上のPKU患者の生活実態について調査した。対象は、母子愛育会特殊ミルク事務局からアミノ酸またはペプチド粉末（A-1、またはMP-11）の供給されている患者の主治医に対して質問用紙で調査した。

5) TMS対象疾患のうち乳幼児突然死をきたした症例の収集

文献、学会報告、あるいはパーソナルコミュニケーションによって、乳幼児突然死をきたした症例を収集した。

6) TMSスクリーニングで発見された患者の遺伝子型の調査

TMSスクリーニングで発見された患者のうち同意の得られた症例について、次世代シーケンサーを用いた遺伝子型の解析を行った。

2. スクリーニング検査精度向上に関する研究

1) 検査施設における検査の実施状況の調査

NBS 検査及び TMS 検査の2016年度検査実施状況として、各スクリーニング実施機関に初回検査件数、再採血数、精検数、発見患者数などの調査を行った。い一次対象疾患と二次対象疾患に分けて検討した。

2) 二次検査体制の構築と有用性の検討

ハイリスクスクリーニングにおけるアシルカル

ニチン分析法および LC-MS/MS 二次検査法の開発と有用性を検討した。

3. 外部精度管理体制の確立に関する研究

1) 技能試験（PT試験）と精度試験（QC試験）の体制の検討

外部精度管理をするための標準検体を作成しその有用性を検討した。

2) 精度管理データのweb自動解析システムの検討

TMS検査施設の外部精度管理の検査データのweb自動解析システムを構築し、その効果を検討した。

3) 精度管理合同委員会による精度管理体制の検討

日本マススクリーニング学会、NPO 法人タンドムマス・スクリーニング普及協会、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（以下 MS 研）の三者で構成する「精度管理合同委員会」を立ち上げその効果を検討した。

4. 次世代のスクリーニングの在り方に関する研究

1) 原発性免疫不全症スクリーニングの情報収集

名古屋大学と東京医科歯科で行っている基礎研究の実情を調査した。

2) 次世代シーケンサ（NGS）の応用の情報収集

将来NGSの導入の可能性について文献調査を行った。

3) 大規模ゲノムコホートデータを用いた遺伝性疾患頻度の推定

東北メディカルメガバンクにおける健常人ゲノムコホート2049人を対象とし、その全ゲノムシーケンスデータからカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-2（CPT-2）欠損症の保因者頻度から患者頻度を推定した。

5. 治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究

1) 治療用特殊ミルク供給の諸外国の状況調査

諸外国のメディカル・フードの規制管理、種類、

供給体制、必要度、患者家族の負担の方法を調査した。

2) PKU 患者の摂取している栄養の問題の調査

現在 PKU 患者の栄養について、三大栄養素、微量金属、ビタミン類を評価した。血中セレン、ピオチン、あるいは尿中 3-ヒドロキシイソバレリン酸等について評価した。

C. 研究結果

1. 患者コホート・コンサルテーション体制に関する研究

1) 患者登録コホート体制の検討

(1) 一次調査 (自治体を対象): 2016 年度の調査 (2015 年度に発見された疾患と患者について) 自治体を対象にアンケート調査したが、協力可という回答率は 54%であった。(2015 年度調査は 63%)

(2) 二次調査 (医療機関を対象): 協力の得られた自治体の診療医療機関を対象として二次調査をしたところ 73 例 (回収率 100%) の情報が得られた (昨年は 96 例で回収率は 98%)

(3) 追跡調査: 2014 年に登録した患者のうち 10 例が発達遅滞を示した (昨年時点では 6 例が境界線以下の発達遅滞)。死亡例は、2 年目までに 3 例の死亡例が報告された (メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、TFP 欠損症)。3 年目の死亡例は 1 例のみであった (CPT-2 欠損症)。

2) TMS コンサルテーションセンター (TMS コンサルセンター)

2016 年度 (4 月 ~ 12 月) の相談件数は 67 件 (2015 年度は 12 か月間で 96 件) で、件数自体は例年と同程度であった。質問者は、小児科医が最も多く、次いで自治体関係者、病院事務部からの相談が続いた。内容は、診療に関するもの、精密検査の相談 (費用を含む) などが多かった。

3) TMS スクリーニングの各地区における実施状況

北海道地区、東北 6 県、新潟県、埼玉県、千葉

県、岐阜県、大阪市、兵庫県、広島県、福岡県、熊本県、長崎県、沖縄県の状況をアンケート調査した。TMS スクリーニング実施 (2014 年度) から 3 年目になり、年々軌道に乗りつつあることが分かった。

北海道と札幌市で市民向け小冊子 { 新生児マススクリーニングって何? } を発刊した。東北地区では中核医療機関が広域化していて青森県から仙台に受診する例がある。脂肪酸代謝異常症の確定診断の体制が十分でない。

新潟県から、検査機関または医療機関から家族への連絡システムがない、正しい採血手技の徹底が十分でないという課題があげられた。

兵庫県では、見逃し例の確認、正確な患者数の把握体制を検討中である。軽症例の治療指針が不十分であるなどが、課題としてあげられた。

この他、特殊検査 GC/MS 分析などの事務手続き、有機酸分析等の特殊検査の費用負担が明確になってない。行政担当者の移動に伴う連携がスムーズでないことがある、最終診断の確認体制が十分でない、などが課題として挙げられた。

4) 成人 PKU 患者の実態調査

対象 85 例で回収率は 100%であった。NBS 開始から 39 年目にあたるため、38 歳以上とそれ以下に分けて検討した。A 群 26 例 (20 ~ 25 才)、B 群 19 例 (26 ~ 31 才)、C 群 21 例 (32 ~ 37 才) および D 群 19 例 (38 才以上) の 6 年毎に 4 つのグループに分けた。

(a) 神経学的状況: NBS 開始前 (D 群) では、神経障害 (発達遅滞、境界域または精神疾患) が 19 例中 13 例 (68%) で、このうち発達遅滞は 6 例あった。開始後の群 (A ~ C 群) では神経障害は 66 例中 7 例 (11%) で、このうち発達遅滞は 1 例のみであった。

5) TMS 対象疾患のうち乳幼児突然死をきたした症例の収集

2016 年度までに計 20 例を収集した。内訳は、CPT-2 欠損症が 15 例で最も多く、次いで VLCAD 欠損症 2 例、MCAD 欠損症 2 例、およびグルタル酸血症 型 (GA2) が 1 例であった。20 例のうち TMS スクリーニングを受け

ていたのは3例のみで、それ以外はTMSスクリーニング開始以前の症例であった。

6) TMSスクリーニングで発見された患者の遺伝子型の調査

マススクリーニング対象疾患の genotyping を、2015年5月以降(1年8か月間)164例で行った。このうちガラクトース血症10例を除くとすべてTMSスクリーニング対象疾患であった。多かった疾患はプロピオン酸血症30例、メチルマロン酸血症17例、高フェニルアラニン血症15例、などであった。Genotyping のできたプロピオン酸血症のアレル22のうち16にPCCBのY435C変異が見い出された。そしてこの変異を持つ10例中8例はこの変異のホモ接合体であったが、少なくともこれらはすべてアシドーシス発作などの症状はなかった。

2. スクリーニング検査精度向上に関する研究

1) 検査施設における検査の実施状況の調査

TMS実施38施設中36施設(95%)から回答があった。初回検査件数は、全施設合計は983,765件であった。

(a)一次対象疾患:再採血数は3,064件(0.31%)、即精検数169件(0.017%)、再採血後精検数251件(0.026%)、総精検数420件(0.043%)であった。また、発見患者数は71例(調査時点)で発見頻度1:13,856であった。

(b)二次対象疾患:再採血数898件(0.09%)、即精検数36件(0.004%)、再採血後精検数42件(0.004%)、総精検数78件(0.008%)であった。また、発見患者数は9例で発見頻度1:109,307であった。

2) 二次検査体制の構築と有用性の検討

メチルマロン酸血症の鑑別診断法として、LC-MS/MSによる質量分析法を改変して非誘導体化サンプル処理でメチルマロン酸とホモシスチンを同時測定できる方法を開発した。これによりメチルマロン酸血症とホモシスチン尿症2型を効率的に鑑別できることを確認した。

またロイシン陽性者(メープルシロップ尿症疑

い)、アロイソロイシンの二次検査分析(昨年度報告済み)によって異化亢進状態での偽陽性を低減できることを確認した。

3. 外部精度管理体制の確立に関する研究

1) 技能試験(PT試験)と精度試験(QC試験)の体制の検討

2014~2015年度は日本赤十字社から入手した献血赤血球を洗浄後、各種指標物質を添加して、MS研で作製していた。2016年度から、測定キットや内部標準試薬を製造販売している国内専門業者に必要な仕様を提示し、試験用検体を外部委託した。納品された検体を検品した結果、新たに加えた指標についても、良好な測定値の得られることが確認された。コスト削減も期待される。

2) 精度管理データのweb自動解析システムの検討

TMS検査施設の外部精度管理、内部精度管理の検査データのweb自動解析システムを構築した。従来は各検査機関から送られたデータを主導で入力していたが、Web解析システム構築によって、他施設とのデータの比較、患者データとの比較、カットオフ値の適正性などを、各施設で迅速・的確に評価できることが確認された。

3) 精度管理合同委員会による精度管理体制の検討

「精度管理合同委員会」を2015年度に立ち上げた。2016年度からは年4回開催を定例化した。精度管理結果(PT試験3回、QC試験1回)を評価し、問題のあった施設の状況確認、と精度管理の方法の改善を進めた。

4. 次世代のスクリーニングの在り方に関する研究

1) 原発性免疫不全症スクリーニングの情報収集

原発性免疫不全症は放置されると致命的な疾患であり、約5万人に一人の頻度と考えられている。すでに米国をはじめとする諸外国では、簡便な遺伝子検査であるTREC測定によってスクリーニングが実施され、発症前治療が行われている。

3 施設（名古屋大学、東京医科歯科大学、および昨年度の協力者である国立成育医療研究センター）の独立した研究協力者らによって検討され、日本人においても患者群と健常群を明確に判別できることが実証された。測定に要する費用は1件当たり2,600～6,000円と計算された。

2) 次世代シーケンサ（NGS）の応用の情報収集
次世代シーケンサーは、原理的にはあらゆる遺伝性疾患の検出が可能である。米国では、2013年より4つの研究医療機関で倫理面を含めた検討が開始されている。現在のところ、1検体あたり十～数十万円のコストを要する。現時点では現行制度にそのまま組み込むことは難しいと考えられる。

3) 大規模ゲノムコホートデータを用いた遺伝性疾患頻度の推定

東北メディカルメガバンクの2049人の全ゲノムシーケンズデータを用いて、CPT-2欠損症の疾患頻度の推定が可能かどうかを検証した。検討集団では、CPT-2遺伝子において34個のエクソン内SNPが検出された。HMDBに記載されている変異のみを対象として計算するとわが国の疾患頻度は47万人に1人と計算された。一方、島根大学小児科の患者変異リストに基づいて計算すると、疾患頻度は4.1万人に1名と計算された。

5. 治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究

1) 治療用特殊ミルク供給の諸外国の状況調査

米国では先天代謝異常症の治療に用いられる食品はメディカル・フードとして承認され、医療保険や償還の対象となっている。しかしその対象疾患、適応範囲は州によって異なっている。乳児用治療乳は多くの州で給付の対象となっているが、低たんぱく食品は適応外となっている州が少なくない。特に低たんぱく食品は患者家族の自己負担金の割合が多い傾向がある。

2) PKU患者の摂取している栄養の問題の調査

Phe除去フォーミュラであるA-1 / MP-11は、蛋白質を補充するとともに脂質、微量元素、ビタミンを供給し、小児だけではなく成人PKU患者にも必

要不可欠であることを示していた。微量元素、ビタミンについて検討したところ、ビオチン、セレンの摂取不足が示唆された。マグネシウム、リン、ヨウ素、亜鉛の微量元素についてもMP-11もしくはA-1の組成では欠乏する傾向があることが分かった。

D. 考察

2014年度にTMSスクリーニングがはじまり3年目になる。本研究班ではTMSスクリーニングの地域格差のないスムーズな導入、実際の現場での課題の整理と解決、今後のわが国のNBSの在り方に関する提言を主要な目標として、5つの分担研究に分けて研究を進めた。今年度の成果を以下に考察したい。

1. 患者コホート・コンサルテーション体制に関する研究

わが国のNBSが小児の障害発生予防を目的とした公的事業として行われている以上、発見された患者の全数登録とコホート体制の構築は重要な問題である。その意義として以下のことが挙げられよう：対象疾患の正確な頻度の解明、対象疾患の自然歴解明、エビデンスに基づく診療技術向上、稀少疾患の治療法向上、稀少疾患を持つ患者家族のQOL向上、および事業評価と行政サービス向上などである。構築に当たっては、患者のプライバシーの保護、有効なフィードバックの方法、および現場での手続きの簡略化などの問題に配慮しながら進める必要がある。

本研究によると、一次調査（自治体に発見された疾患名と患者数と診断した医療機関を質問）では、回答率54%と年々回収率が低下傾向にあった。この理由として自治体として住民の個人情報保護のために慎重になること、小さい自治体で担当者の異動のために申し送りが不十分になること、里帰り出産や家族の転勤などによる患者の把握に限界があることなどがあげられる。一方二次調査（小児科主治医を対象とした調査）の回

収率は90%以上であった。今後自治体を窓口とした患者全数登録でなく主治医を介した登録大祭が現実的である。

今年度、長期追跡の臨床的意義を検討するために、成人PKU患者の生活実態を調査した。その結果、予想された通り、NBS開始後に診断された患者では、開始前のそれに比べ明らかに神経障害が少ないことが明らかであった。しかしいくつかの深刻な課題が明らかになった。すなわち成人後に通院しなくなった患者が精神疾患を発症する例が散見されることである。せっかく高等教育（高校、大学など）を受け、就職発見されたにもかかわらず、途中で仕事ができなくなったり、マターナルPKUが発生する事例が少なくないことが分かった。これまで小児期の医療支援は充実していた半面、成人後の医療支援追跡体制に不備があったといわざるを得ない。また小児科から成人診療科への移行期医療の在り方についても取り組む必要がある。

また稀少疾患診療の地域格差をなくすためにTMSコンサルテーションセンターがスタートして3年目となるが、年間の相談件数は100件前後で推移しているが、まだ十分に周知されていない可能性もあり、患者追跡体制とともに充実させてゆく必要がある。各地区のTMSスクリーニング実施状況調査では、おおむね定着しつつあるが、確定診断のための特殊検査の進め方費用負担などの問題が残っている。

TMSスクリーニング導入による障害発生予防の効果を評価するための資料とする目的で、急性脳症や突然死様症状で発症したTMSスクリーニング対象疾患の事例を収集したところ、20例中15例がCPT-2欠損症であった。CPT-2欠損症は偽陽性偽陰性率が高いという理由で二次対象疾患（強制的対象疾患でない）とされているが、精度の高い診断指標が開発されたので、早急に一次対象疾患にリストされることが望ましい。

この他、無駄な治療をなくし効率的なテーラーメイド医療を目的として、発見された患者のうち同意の得られた患者について、NGSを用いた

genotypingを行っている。2015年5月～2016年12の期間内に62例を検査したが、軽症型の患者の診療に有用な情報が得られつつある。世界的に初めての試みであり、患者家族の理解と同意に基づく体制は、効率的な診療に貢献すると期待される。

2. スクリーニング検査精度向上に関する研究

TMSスクリーニング検査施設の検査実施状況を調査してきた。38施設中36施設（95%）から回答があり、初回検査件数は、全施設合計は983,765件であった。このうち一次対象疾患の再採血数は3,064件（0.31%）、即精検数169件（0.017%）、再採血後精検数251件（0.026%）、総精検数420件（0.043%）であった。集計された発見患者数は71例（調査時点）で発見頻度1:13,856であった。と計算された。見逃し例を避けるために一定数の偽陽性例はやむを得ないといわれているが、偽陽性が多いと患者家族にストレスとなり、現場で混乱することもありうる。再採血率0.31%は、悪くない数字であると思われる。2次検査法として、今年度LC-MS/MSを用いてメチルマロン酸とホモシスチンを同時測定する方法が開発された。このような技術が開発されると精度が高まり、再採血を減らせる可能性がある。

3. 外部精度管理体制の確立に関する研究

技能試験（PT試験）年3回と精度試験（QC試験）年1回が定着してきた。今年度から精度管理検体作成を外部発注したところ、精度もよく、コスト削減も期待される。またTMS検査施設の外部精度管理、内部精度管理の検査データのweb自動解析システムを構築しその有用性を検討した。これにより、他施設とのデータの比較、患者データとの比較、カットオフ値の適正性などを、各施設で迅速・的確に評価できることが確認された。精度管理合同委員会も今年度から年4回に定例化し、各施設の精度管理の評価、精度管理の簡便化、コスト節減について検討されるようになった。

4. 次世代のスクリーニングの在り方に関する研

究

今後検討すべき NBS 対象疾患の国内外の情報を集め検討した。米国をはじめとする諸外国では、原発性免疫不全症のスクリーニングが最も話題に上がっている。簡便な遺伝子検査である TREC 測定による方法で、現在わが国では 3 施設の独立した研究協力者らによって検討されている。治療は骨髄移植が中心となるが、費用対効果等の疫学的な評価を行い新規項目に追加されるかどうかは決定されることになる。

TMS スクリーニングでは、血中の代謝産物を測定してスクリーニングされるが、測定項目の測定感度の違いによって、実際の頻度と合致してない可能性がある。東北メディカルメガバンクの大規模ゲノムコホートデータを用いて、2014 年度に PKU の頻度を推定したところ 4.5 万人に 1 人で、TMS スクリーニング試験研究 (195 万人) のデータ 5.3 万人に 1 人とほぼ一致した。PKU に関しては TMS スクリーニングでほぼ確実に発見されることを示す。一方 CPT-2 欠損症は臨床現場では頻度が比較的高い疾患と認識されている。しかし TMS スクリーニング試験研究では 28 万人に 1 人というデータであった。偽陽性、偽陰性の高い測定法であったことも影響して実態よりも低く見積もられている可能性がある。今年度 PKU のケースと同じ手法で (東北メガバンクデータ) CPT-2 欠損症の頻度を推計したところ、計算法によって違うものの 47 万人に 1 人というデータ (HMDB に記載されている変異のみで計算) と 4.1 万人に 1 人というデータ (島根大学の患者変異リスト) であった。今後同様のアプローチによって TMS スクリーニングの限界などが明らかになる可能性がある。

5 .治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究

治療用特殊ミルクの安定供給が、最近大きな問題になっている。NBS によって発見された患者が年々蓄積し、成人例も増え、また TMS スクリーニングによる対象疾患の拡大などで供給量が増大し、これまでの乳業メーカーによるボランティア

に頼る仕組みでは維持できなくなりつつある。今年度米国で治療に用いられる食品はメディカル・フードの仕組みを検討した。医療保険や償還の対象となっているが、対象疾患、適応範囲は州によって異なっている。州によって低たんぱく食品などの患者家族の自己負担金の割合が多い傾向があることが分かった。今後成人後の継続治療、移行医療の問題とともに可及的速やかに検討すべき課題である。この他、PKU に使われる Phe 除去フォーミュラである A-1 / MP-11 の微量元素、ビタミンについて検討した。ビオチン、セレンなどの摂取不足のリスクが示唆された。治療用ミルク、治療食品による治療では、継続的に微量栄養成分に配慮する必要がある。

E . 結論

今年度の研究成果は以下のように集約される。

NBS で発見された患者のコホート体制確立には、自治体担当窓口よりも各自治体の NBS 連絡協議会を構成する主治医 (小児科医) 等が中心になって進める方が現実的であることが示唆された。長期追跡の意義を検討するために、成人 PKU 患者の生活実態を調査したところ、NBS の効果は顕著であるものの、患者の追跡管理が小児期に比べ、成人期にはほとんど整備されてないことが明らかになった。NBS にかかわるスタッフへの啓発と成人後の診療体制を検討する必要があることが分かった。稀少疾患の診療に地域格差をなくすためのコンサルテーション体制、精度管理体制も年々充実してきつつある。特に検査機関が参加する精度管理データの web 解析システムの有用性が確認され、今後迅速、的確な精度管理、コスト低減に役立つと思われる。NBS 対象疾患のテラーメイド医療を目的として、NGS を用いた genotyping を行っているが、世界的に初めての試みである。無駄な治療を避け、効率的な診療に貢献すると期待される。

今後検討すべき NBS 対象疾患として、諸外国では、原発性免疫不全症のスクリーニングが最も話

題に上がっている。簡便な遺伝子検査である TREC 測定による方法で、現在わが国では 3 施設の独立した研究協力者らによって検討されている。わが国で新規項目に追加されるかどうか費用対効果等の疫学的な評価によってエビデンスに基づく決定が期待される。治療用特殊ミルクの安定供給の問題もクローズアップされているが、今年度米国のメディカル・フード精度の情報を検討した。医療保険や償還の対象となっているが、対象疾患、適応範囲は州によって制度が異なっていて、患者家族の自己負担金の割合が多いものがあることが分かった。今後治療用ミルク・食品の安定供給体制は、成人後の継続治療、移行期医療の問題とともに重要課題として検討すべきである。NBS の本来の目的を達成するためには長期にわたる支援が不可欠である。

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

