

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 特任教授）

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 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。今年度はコンサル団専用データベースを作成し、コンサル団メンバーが過去の全ての回答例などを容易に確認する事が出来るシステムを構築した。メンバーの構成が変わっても安定的に質の高い回答を提供する事に貢献することが期待される。

2. 患者のコホート体制整備に関する研究: 本研究は自治体から陽性例の情報を得る事を出発点とする疫学研究であり、患者保護者の同意を必要としないデザインとして実施した。昨年の研究では、このデザインでは個人情報保護条例のために情報提供が得られない自治体が少なくない事が明らかになったが、本年度も同様の結果が予想される。一方、本研究で得られた正確かつ継続的な患者情報は死亡例や発達障害の発生率など、NBS の質を向上させるために必須である事も明らかになった。今後は NBS 受検の同意を取得する際に、陽性時のフォローアップに対する同意を取得するなどの、現状に即した解決策を模索する必要がある。

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 年度から全国実施となり 3 年目になるタンデムマス・スクリーニング（以下、TMS スクリーニング）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、67 自治体からの委託業務の一環として NPO 法人 タンデムマス・スクリーニング普及協会によりコンサルテーションセンターの運営およびホームページによる情報提供等が行われている。本研究ではこれらの事業の 2016 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、TMS スクリーニングの質的向上のためのサポート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、全体としては約 9 千人に 1 人といわれるが、個々の疾患は数万から 200 万出生に 1 人以下の頻度であり、超稀少疾患といえる。わが国全体で患者数を把握し追跡していくことで、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、医療経済的效果を検討する事ができる。NBS は公的事业であり、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、2014 年度よりタンドムマスで発見された疾患の正確な頻度、自然歴、臨床的效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検討を行っている。

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ている。年度毎に改訂している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ている。これらの質問件数、内容について検討を行った。

また、コンサルテーションセンターの利用者の為のコンテンツ充実やコンサル医師団、コンサル技師団が迅速かつ的確な回答を行うための支援ツールのあり方を検討した。

2. 患者のコホート体制整備に関する研究

2014 年度、2015 年度に初回登録を行った症例については継続調査を行った。また、本年度の初回調査については、これまで同様、今年度自治体が把握している 2015 年度出生児の NBS 陽性例に関する情報提供を求め、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。

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)自治体への調査 2015 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(2015 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、2014 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。

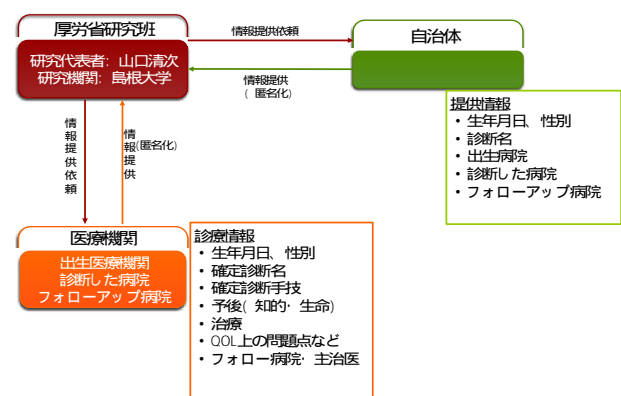


図 1. コホート研究体制

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

表 1. コンサルセンターへの問合せ内容(2016年)

カテゴリー	数	ジャンル	数
小児科医師等	34	数値データについて	2
産婦人科医師等	2	検査・検査基準について	15
法医学医師等	1	精密検査の相談・依頼	11
検査機関	4	診断・治療方針	18
助産師	1	検体採取法に関して	2
自治体	14	再採血・再検査	0
医療機関事務局等	11	検体輸送	1
		検査費用	8
		検体保存	1
		その他	9
計	67	計	67

2016年4月から12月におけるコンサルセンターに対する問い合わせの質問者内訳および質問内容の分類を表1に示した。質問者の内訳は前年度と同様に、小児科および自治体からの問い合わせが大半を占め、初年度に多かった検査機関からの問い合わせは少ない傾向が維持された。一方、今年度は医療機関の事務からの問い合わせが11件とこれまでになく増加した。これは精密検査時のアシルカルニチン分析もしくは尿中有機酸分析を行う際の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。

コンサルテーションセンターの利用者がより必要な情報にたどり着ける事を目指し、過去にコンサルセンターに質問があったうちで、複数回問い合わせのあったものや単回であっても重要と思われる内容を抽出し、過去の回答例として供覧出来るようHPを改変した。また、この際疑い病名を十分に承知していなくても目的の情報に到達出来るよう各指標からの見出しとした(図2)。

測定指標：C0
対象疾患：■ 全身性カルニチン欠乏症 (OCTN2異常症)

▼小児科医師等、医療関係者の方へ

C0低値によるタンデムマス再検査 (全身性カルニチン欠乏症の疑い)
全身性カルニチン欠乏症診断のための、遊離カルニチン分画排泄率の求め方

▼検査機関の方へ

測定指標：C8
対象疾患：■ グルタル酸血症2型

▼小児科医師等、医療関係者の方へ

グルタル酸血症2型疑いの患児のフォローアップについて

▼検査機関の方へ

その他

▼小児科医師等、医療関係者の方へ

Critical sampleが少量の場合の優先的な検査項目について
EDTA抗凝剤入り試験管で採血された血液での検査について
カルニチン代謝異常症の検査および診断の進め方について
低カルニチン血症と低血糖
尿素サイクル異常の疑いの新生児の検査
低血糖発作発症児の特殊分析や治療方針について

図 2. コンサルセンターHP (抜粋)

次に、回答するコンサル医やコンサル技師が過去の事例を引用したり、過去のコンサル医・技師団の見解を確認する作業を容易にするため、コンサル団専用のデータベース(コンサル団DB)を作成し、インターネット経由でアクセス出来るようなシステムを構築した。コンサル団DBにはコンサル医・コンサル技師が固有のパスワードでログインする事が可能であり、過去の電話応対事例やコンサル団の回答例などが容易に検索出来るように主に疾患毎の分類で情報を整理している(図3)。



図 3. コンサル団専用 DB (抜粋)

2. 患者のコホート体制整備に関する研究

本研究に対して情報提供が得られた自治体数を表 2 に示す。今年度は最終的な集計が終了していないが、現時点では協力が得られた自治体は 36 であり、協力不可の数も 2014 年度よりも多い。協力不可と回答があった自治体においては、全て各自治体の個人情報保護条例に抵触する事が原因という事であった。一方、各医療機関に対する二次調査については表 3 に示す通りほぼ 100%の回収率であった。

二次調査のうち、2 年目、3 年目のフォローアップ調査についても現時点では集計中であるが、3 年目になる 2014 年調査症例について、発達状況について注目してみると 2 年目の調査で 6 例の発達遅滞(境界域以上)であったのに対して、3 年目の本年では 12 例が発達遅滞と報告を得た。同様にフォローアップ 3 年目となる集団において、2 年目調査までに 3 例の死亡例(メチルマロン酸血症;日齢 40、プロピオン酸血症;新生児期、TFP 欠損症;1 歳 4 か月)であったが、3 年目調査では 1 例の CPT-2 欠損症患者の死亡例が確認された。CPT-2 欠損症例については感染症罹患時の急性発作が死因であった。

表 2. 自治体からの回答内容

	2014 年	2015 年	2016 年
未回答等	8	12	22
協力不可	1	13	9
協力可	58	42	36

集計中(2017/2/8 現在)

表 3. 一次調査と二次調査の回答率

	2014年	2015年	2016年
一次調査への回答率	87%	63%	54%
陽性者 (自治体から得た患者数)	98例	73例	調査中
二次調査への回答率	98%	100%	調査中
確定診断例	80例	60例	調査中

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

コンサルセンターに対する問い合わせの件数は、昨年の同期間と比べると 107 から 67 件と減少している。その内容の内訳については、依然として精密検査を行う立場の小児科医からの問い合わせが多く、その内容も精密検査や治療を含む初期対応などに関する問い合わせが中心であった。その部分については昨年度と変化はなく、対象となる疾患が超稀少疾患である故に、一小児科医が多く多くの患者の診断に立ち合う場面が少なく、結果として個人としての経験値を蓄積しにくい事が推測される。一方、全体の問い合わせ件数が減少傾向であるのは、2015 年末に日本先天代謝異常学会編で出版された「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2015」などが入手出来る様になり、知識の整理や診断の手順が周知されてきた事が要因である可能性もある。尚、このガイドラインは 2016 年末からはインターネット上でも参照可能となっており (<http://jsimd.net/pdf/newborn-mass-screening-disease-practice-guideline2015.pdf>)、今後

はこれらをコンサルテーションセンターの HP でも積極的に周知していく事が重要と思われた。

コンサル団専用 DB については、今後時間とともにコンサル団の構成メンバーが変更することになっても、過去の回答や学会としての見解などを蓄積する事ができる。また、過去の回答例などを引用することも容易になり、質の高い回答を短時間、かつ継続的に作成するために有用であると考えられる。

2. 患者のコホート体制整備に関する研究

NBS の患者コホートが悉皆性の求められる事業である点を考えると、本研究における患者登録のデザインは自治体からの情報提供が出発点になっているため、個人情報保護条例の解釈により研究班等に患者情報の提供ができない自治体がある場合は正確な疫学情報を得る事が難しい。一方、医療機関からの二次調査の回収率は 100% に近い。仮に全ての自治体から協力が得られるシステムを構築出来た場合、疾患の正確な頻度、自然歴、臨床的效果を明らかにするために十分な患者コホートになり得る。本研究で明らかになったように、正確な患者数を把握して継続的に調査を行うことで、これまで考えられていた患者発見頻度などが必ずしも正確ではなかったこと、経時的調査によって、NBS 発見例のなかでも経時的に発達遅滞を呈する症例が増える傾向がある事、発見例の中にもその後のフォローアップ中に死亡の転帰をとる症例がある事など、スクリーニングの質を向上させるために重要な情報が得られる。今後は

すべての自治体の個人情報保護条例をクリア出来るような同意の形式を作成し、NBS の受検同意の際に陽性時のフォローアップに対する同意を予め取得するなど、現状に即した同意の形式などを検討し実施していく事が望まれる。

E. 結論

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主な利用者である精密検査を行う小児科医に対して、専門的な知識がなくとも必要な情報に到達できるよう HP 上の構造や検索を工夫した。また、コンサル団専用 DB はコンサル団の構成メンバーが替わっても継続的に質の高い回答を作成するために有用であり、今後のデータ蓄積が望まれる。

2. 患者のコホート体制整備に関する研究

本研究のデザインは患者保護者の同意を必要としない疫学研究であったが、このデザインでは個人情報保護条例のために情報提供が得られない自治体が少なくない事が明らかになった。一方、患者コホートによって得られる情報は NBS の質を向上させるために必須である事も明らかになった。今後は NBS 受検の同意を取得する際に、陽性時のフォローアップに対する同意を取得するなどの、現状に即した解決策を模索する必要がある。