

新生児マススクリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究

研究代表者： 但馬 剛 (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)

研究要旨

わが国の新生児スクリーニング(NBS)は、昭和52年度に始まり40年が経過する。平成26年度からは、タンデムマス(TMS)法が導入されて対象疾患が拡大したが、対象疾患の自然歴・予後の解明や治療法の向上が求められている。一方、NBS事業は平成13年度の一般財源化に伴って自治体事業となり、各自治体のNBS実施体制に地域差が生じている。個々の対象疾患は稀少疾患であるため、自治体の枠を超えた情報集積が不可欠であり、全国共通の事業基盤を再構築する必要がある。

本研究では、公的事业としてNBSに求められる要件を確立・充足させることを目標の基礎に据え、これと対応させる形で、(1)NBS実施体制の全国標準化、(2)発見患者の悉皆コホートレジストリの構築、(3)発見患者の経過・予後データの収集、(4)公的検診事業としての評価と費用対効果分析、(5)患者家族や医療関係者向けの情報提供、(6)今後のNBSの在り方に関する提言、などを課題に掲げた。平成29年度は、乳幼児急死の原因となる「カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2(CPT2)欠損症」のNBS全国実施を中心に据えて、具体的な取り組みを推し進めた。

(1)NBS 実施体制の全国標準化

(a)CPT2欠損症の指標と基準値設定の標準化

本疾患はNBS指標が確立せず、自治体によって検査実施の有無が分かれていた。本研究班では、TMSスクリーニング試験研究で提唱した現行指標 (C16+C18:1)/C2 の有効性を検証した。これを受けて平成29年7月7日、本疾患を対象疾患に追加する厚生労働省母子保健課長通知が発出され、平成30年度から全自治体で実施されることとなった。

現行指標の検証から、より感度・特異度が高い新指標 C14/C3 が見出され、現行指標とともに各検査機関の測定値分布を分析した。その結果、それぞれ99.9パーセントイルを基準値とし、両者をともに満たす場合を陽性とする方針を策定した。

(b)スクリーニング検査業務全般の標準化

NBS 業務に照らして ISO 15189 の内容を検討し、可能な範囲でこれに準じた標準化を進めるためのワーキンググループ設置について、日本マススクリーニング学会技術部会運営委員会による承認を取得した。

(c) 「NBS連絡協議会」を介した標準化促進

各自治体のNBS中核医師を集めた「第1回NBS全国ネットワーク会議」にて、NBS連絡協議会の完全設置と役割の標準化について理解を求めるとともに、CPT2欠損症スクリーニングの全国実施をはじめとする研究班の取り組みへの協力を要請した。

(2) 発見患者の悉皆コホート体制の構築

(a) 先行研究(山口班)の継続コホート調査

182例の調査に対して170症例(93.4%)の回答が得られた。メチルマロン酸血症2例、CPT2欠損症1例の計3例で確認され、いずれも幼児期の急性感染症が引き金となっていた。22例で発達遅滞が観察されていた。

(b) 脂肪酸代謝異常症の診断情報の集約

NBS対象の脂肪酸代謝異常症では、本研究班員が発見患者の大半の診断に関与しており、診断情報を共有するための共同研究体制を構築した。特にCPT2欠損症については、確定検査を本研究班員へ依頼するよう要請する文書を作成し、各自治体・検査機関から精査担当医へ配布する手配を整えた。

(3) TMSスクリーニング試験研究期発見患者216例の予後調査

参加地域の精査医療機関50施設へ調査票を郵送し、年度末までに101例分を回収した。原疾患に起因する死亡が2例確認された。発達遅滞は16例で観察されていた。引き続き回収を進めている。

(4) 患者と主治医のための健康管理支援

連携研究班(中村班)での診療ガイドライン改訂にて、本研究班員(小林, 山田, 坊)がCPT2欠損症を担当し、並行して担当医向けの手引き資料も内容を策定した。引き続き患者・家族向けの資料について検討を進めている。

(5) 公的検診事業としての評価と費用対効果分析

がん検診制度との比較によるNBSの事業評価の進め方および、多疾患の一斉検査が可能なTMS法スクリーニングに適した費用対効果分析の手法について検討し、悉皆性のあるモニタリング体制の実現を目指しつつ、診療レセプトデータベース情報の分析に取り組む方針とした。

(6) 今後のNBSの在り方について

NBSで発見された患者の長期追跡体制の在り方に関して、行政担当部署・担当医(小児科)・患者家族会代表者を対象に意識調査を行い、三者とも必要性を認める結果が得られた。並行して実施した成人期フェニルケトン尿症患者の実態調査では、治療中断による精神症状の出現事例などが明らかとなり、自治体の協力下で小児科医を窓口とする長期追跡体制の実現が望ましいと考えられた。

研究分担者

小林 弘典（島根大学医学部小児科 助教）
沼倉 周彦（山形大学医学部小児科 講師）
西野 善一（金沢医科大学公衆衛生学 教授）
福田 敬（国立保健医療科学院
医療・福祉サービス研究部長）
山口 清次（島根大学医学部小児科 特任教授）

研究協力者

重松 陽介（福井大学医学部小児科 客員教授）
深尾 敏幸（岐阜大学大学院小児病態学 教授）
中村 公俊（熊本大学大学院小児科学 教授）
坂本 修（東北大学大学院小児病態学 准教授）
山田 健治（島根大学医学部小児科 助教）
坊 亮輔（神戸大学医学部小児科 特定助教）
原 圭一（国立病院機構呉医療センター・
中国がんセンター小児科 医長）
花井 潤師（北海道薬剤師会公衆衛生
検査センター 技術顧問）
稲岡 一考（大阪母子医療センター
医療技術部 特任職員）
石毛 信之（東京都予防医学協会 小児
スクリーニング科 科長補佐）

A. 研究目的

わが国の新生児スクリーニング(NBS)は、昭和52年度に始まり40年余が経過するが、NBS事業は平成13年度から都道府県・指定都市へ移管され、その実施体制に地域差が生じることとなった。統一的な実態把握の仕組みは構築されておらず、小児の障害発生防止、国民の健康増進に効率よく貢献しているかどうかなど、事業としての評価は困難な状況にある。そこへ平成26年度からは「タンデムマス(TMS)法」が導入されて対象疾患が拡大し、対象疾患の自然歴・予後の解明や治療法向上への要請はさらに高まっている。個々の対象疾患は稀少疾患であるため、自治体の枠を超えた情報集積が不可欠で

あり、全国共通の事業基盤を再構築する必要がある。

本研究では、適切に計画された情報集積に基づいてNBSの有用性を検証する体制を作り、患者家族・医療関係者等にフィードバックして、NBS事業の行政サービス向上につなげることを目的として、取り組むべき諸課題を設定した。

B. 研究方法

(1)NBS実施体制の全国標準化

(但馬, 重松, 花井, 稲岡, 石毛)

(a)検査指標と基準値設定の標準化

カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2(CPT2)欠損症をモデルケースとして、TMS法によるスクリーニング検査の標準化を図った。すなわち、従来は日本マススクリーニング学会が提示した各指標の基準値を参考に、各検査機関が独自に調整を加えて運用していた。CPT2欠損症では、候補となる指標について、新生児血液濾紙検体での測定値分布データを各検査機関ごとに収集し、それに基づくパーセンタイル値での基準値設定を検討した(統計学的解析作業は国立成育医療研究センター臨床研究開発センターに委託)。

(b)スクリーニング検査業務全般の標準化

各検査機関での業務遂行については、国際標準化機構の臨床検査室認定(IS015189)を範とする標準化について検討した。

(c)「NBS連絡協議会」を介した標準化促進

(山口, 但馬)

各自自治体でのNBS実施体制を標準化す

るには、自治体・産科・検査機関・小児科の関係者による情報共有が不可欠となるが、そのための連絡協議会が設置されていない自治体がある。当研究班は、日本公衆衛生協会 平成29年度地域保健総合推進事業「各自治体の新生児スクリーニング連絡協議会の全国ネットワーク化による事業の質向上に関する研究」(分担事業者：山口清次＝本研究分担者)と連携しており、その取り組みによる設置促進が期待される「NBS連絡協議会」を通じて、各種の標準化や患者コホート実現を図ることとした。

(2) 発見患者の悉皆コホート体制の構築

(小林, 但馬, 重松, 原)

(a) 先行研究(山口班)の継続コホート調査

厚生労働科学研究費補助金健全やか次世代育成総合研究事業「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」(平成26～28年度、代表研究者：山口清次)では、自治体から情報提供を受けた情報(一次調査)を元に、診断・治療を行っている主治医に向けた研究班が対応表を有さずに患者登録を行い、1年毎の追跡調査を行うデザインで研究を行った。この期間に登録された138例の患者について、平成29年度は本研究班で追跡調査を行った。

(b) 脂肪酸代謝異常症の診断情報の集約

本研究班員(但馬, 小林, 山口, 重松, 深尾, 原)は、NBS対象疾患の確定診断のための特殊検査を提供しており、特に脂肪酸代謝異常症では発見患者の大半の診断に関与している。診断症例の情報を共有するため、共同研究体制の構築を図った。

平成30年度から全自治体でスクリーニ

ングが開始されることになったCPT2欠損症は、診断に必要な遺伝学的検査が保険収載されていないことから、本研究班が確定検査を提供し、これを契機として診断患者の全数登録を図るべく、準備作業を行った。

(3) 発見患者の経過・予後の評価

(沼倉, 但馬)

TMS法スクリーニング試験研究期の発見患者216例について、生死・障害発生の有無など基本的な予後情報のアンケート調査票を作成し、試験研究参加地域の精査医療機関50施設に配布して回答を求めた。

(4) 患者と主治医のための健康管理支援

(但馬, 小林, 山田, 坊)

連携する厚生労働科学研究「先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインの作成・改訂および診療体制の整備に向けた調査研究」(研究代表者：中村公俊＝本研究班協力者)では、平成29年度からNBS対象疾患の診療ガイドラインの改訂作業が進められている。本研究ではまずCPT2欠損症について、この改訂内容との整合性を保ちつつ、より実際的な患者家族、医療関係者向けの手引を作成するべく、内容の検討を行った。

(5) 公的検診事業としての評価と

費用対効果分析(西野, 福田)

NBSに関する研究面・臨床面の取り組みは従来、小児科医師と検査技術者の手で進められてきており、疫学・医療経済学的な視点からの検討は、十分になされたとは言い難い。平成29年度は疫学・医療経済学の専門家を班員に迎えて、それぞれの領域に関する相互理解を深め、事業評価・費用対効果分析の前提となるデー

タ収集作業へのフィードバックを図った。

(6) 今後のNBSの在り方について (山口)

NBS で発見された患者の長期追跡体制の在り方に関して、行政担当部署・担当医 (小児科)・患者家族会代表者を対象に意識調査を実施した。これと並行して、母子愛育会特殊ミルク事務局に治療用ミルクの注文があった 20 歳以上の PKU 患者 85 名について、その担当医 39 名を対象に、神経予後・就学・就労・結婚状況について調査した。

(倫理面への配慮)

本研究は、NBS によって発見された罹患児について、遺伝子型情報を含む診療情報の登録・追跡システムの構築を主要な目的に掲げており、個人情報保護に関する最新の法令・指針を遵守して具体的な研究計画を立案の上、必要な倫理審査を経て研究を遂行する。

C. 研究結果

(1) NBS 実施体制の全国標準化

(a) CPT2 欠損症の指標と基準値設定の標準化

試験研究期の 2010 年に NBS 正常で急性発症した CPT2 欠損症の乳児例の確認以降、改訂指標 (C16+C18:1)/C2 & C16 による NBS 陽性者の確定診断事例を集積してきた。その結果、この指標で十分な感度は得られるが、それには高めの偽陽性率を許容する必要性が示唆された。一方、集積データの検討から、より高い感度・特異度を示す新たな指標として C14/C3 が見出された (P. 12, 図 1)。(C16+C18:1)/C2, C14/C3 双方について各検査機関の測定値分布を分析した結果、それぞれ 99.9 パーセンタイルを基準値

とし、両者をともに満たす場合を陽性とする方針を策定し、平成 30 年度から開始される全国 NBS で使用することとなった (P. 29, 表 1～3)。

(b) スクリーニング検査業務全般の標準化

ISO 15189 の SOP 書式を参考に、①各施設で共通とできるもの、②マススクリーニング検査の標準化で必要不可欠となるものを中心に、マススクリーニング検査に適した基準書式を検討した。ISO 15189 の認定は検査項目ごと詳細に行われ、審査にはその検査に精通する技術審査員・技術専門家が必要となるため、乾燥血液濾紙を検体とする NBS 検査機関が直ちに ISO 認定を受けることは難しいと考えられる。可能な範囲で ISO に準じた標準化を進めるためのワーキンググループ設置について、日本マススクリーニング学会技術部会運営委員会による承認を取得した。

(c) 「NBS連絡協議会」を介した標準化促進

地域保健総合推進事業の研究活動として、各自治体の NBS 中核医師を集めた「第 1 回 NBS 全国ネットワーク会議」が平成 30 年 2 月に開催され、NBS 連絡協議会の完全設置と、その役割を標準化することの重要性について、参加者に理解を求めた。この際、本研究班の取り組みを参加者へ紹介し、特に CPT2 欠損症スクリーニングについて、全国導入実現までの経緯・新指標の採用・研究班による確定検査提供・診断症例の一元的把握などに関する説明を行い、協力を要請した。

(2) 発見患者の悉皆コホート体制の構築

(a) 先行研究(山口班)の継続コホート調査

182 例の調査に対して 170 症例 (93.4%)

の回答が得られた (P. 48, 表 1, 内訳: アミノ酸代謝異常症 58 例、有機酸代謝異常症 62 例、脂肪酸代謝異常症 50 例)。追跡 4 年間の死亡は、新生児期発症の最重症型 2 例を除くと、メチルマロン酸血症 2 例、CPT2 欠損症 1 例の計 3 例で確認され、いずれも幼児期の急性感染症が引き金となっていた (P. 48, 表 2)。発達遅滞は 22 例で観察されていた (内訳: アミノ酸代謝異常症 6 例、有機酸代謝異常症 12 例、脂肪酸代謝異常症 4 例)。

(b) 脂肪酸代謝異常症の診断情報の集約

生化学分析・酵素機能測定・遺伝子解析による診断情報を共有するため、成育医療研究センター・福井大学・広島大学・呉医療センターの 4 者による共同研究体制を構築し、倫理審査の承認を取得した。主要疾患である MCAD 欠損症 70 例 (P. 13, 図 2)・VLCAD 欠損症 82 例 (P. 13, 図 3) については、重症度評価に有用な酵素活性と遺伝子型の情報を集積している。

また、NBS 対象疾患すべてを含む遺伝子群のパネル解析研究 (AMED「新生児マススクリーニング対象疾患等のガイドライン改訂に向けたエビデンス創出研究」(研究代表者: 深尾敏幸=本研究班協力者)でも、岐阜大学と成育医療研究センター・島根大学との共同研究が承認済みである。平成 29 年度末までに 101 例を解析して 77 例の変異が同定されている。

これらの枠組みを基盤として、CPT2 欠損症陽性例の確定検査を研究班に集めるよう、各自治体と検査機関へ協力要請文書を送付した (P. 14~23, 資料 1)。

(3) 発見患者の経過・予後の評価

50 施設のうち 17 施設から回答を得、調査対象 216 例中 101 例 (46.7%) の情報を収集

した (P. 56, 表 1, 内訳: アミノ酸代謝異常症 31 例、有機酸代謝異常症 30 例、脂肪酸代謝異常症 36 例、偽陽性 4 例)。疾患による死亡はメープルシロップ尿症 1 例、グルタル酸血症 2 型 1 例で認めた。後遺障害は精神遅滞が多く、アミノ酸代謝異常症で 5 例、有機酸代謝異常症で 7 例、脂肪酸代謝異常症で 6 例の計 18 例に認めた。(※平成 30 年度も回収を継続する。)

(4) 患者と主治医のための健康管理支援

CPT2 欠損症に関する論文報告を検証したところ、罹患者の多くが乳幼児期に突然でないし重篤な急性代謝不全症状を発症していた。いずれも急性感染症による発熱・嘔吐・下痢などを契機としたものであった。同様の経験がある患者・家族・担当医からの意見聴取では、発熱・嘔吐・下痢などに再指定の予防的治療が十分でなかったことが明らかとなった。

そこでまず、連携する中村班で改訂作業中の NBS 対象疾患ガイドラインに、体調不良時には極めて厳重な管理が必要であることへの注意喚起を記載した。その上で、改訂ガイドラインとの整合性を考慮しながら、本研究で作成するリーフレット/パンフレットには、体調不良時の注意点として、患者家族・担当医双方が患児の状態を軽視せず、速やかに医療機関を受診して治療を受ける必要があることを明記する方針とした。

具体的な作成作業は担当医向け資料から着手して内容は策定済みであり (P. 43~46, 資料 2)、各自治体の精査医療機関等へ配布するための準備作業を進めている。

(5) 公的検診事業としての評価と

費用対効果分析

事業としての制度が整えられている「が

ん検診」を参考事例として、NBS の現状を比較検討した。公的検診事業としての実施の適否を評価するには、やはり悉皆性のあるモニタリング体制の整備が必須と考えられた。

費用対効果分析については、TMS 法による NBS が「1 回の測定で多疾患を検査できる」ことから、「判断樹モデル」「マルコフモデル」を適用した海外の論文報告を参考として、必要となるデータ収集の進め方などを議論した。具体的には、平成 30 年度から診療レセプトデータベースから対象疾患患者の情報を抽出して分析する方針を取りまとめた。

(6) 今後の NBS の在り方について

長期追跡体制の必要性については、行政担当部署・担当医（小児科）・患者家族会代表者いずれも、必要性を認める回答が高率を占めたが、自治体担当部署からは「実際には困難」、小児科医からは「全数でなくてもよい」という意見も少なくない結果となった。

成人期フェニルケトン尿症患者について（P. 74、表 4）、NBS 開始以前に出生した 16 名のうち知的正常は 5 名（31%）であった。NBS 開始以降出生の 69 名では 60 名（89%）が知的正常であったが、治療中断による精神症状の出現事例なども明らかとなり、自治体の協力下で小児科医を窓口とする長期追跡体制の実現が望ましいと考えられた。

D. 考察

わが国の新生児マススクリーニング、特に先天代謝異常症については、欧米諸国に比べて疾患頻度が全般的に低く、検査機関を少数の拠点に限定して、予算や人材を集中するのが効率的と考えられる

が、実施主体は都道府県＋政令指定都市＝計 67 自治体に細分化されている。長年の経緯から、検査の実際（使用機器・試薬キット、基準値設定など）には自治体・検査機関ごとの相違が増大しており、日本マススクリーニング学会が毎年調査を行って実情は把握しているものの、標準化へ向けた動きは乏しい状況が続いてきた。

そこへ導入された TMS 法は、対象疾患の急増をもたらすのみならず、質量分析機器のメーカー間差や個体差、内部標準キットのメーカー間差、そもそもアシルカルニチン類には確立した標準物質がないことなど、スクリーニング検査の標準化をさらに難しくすることとなった。また、質量分析機器の取り扱いが難しく、自治体単位で限られた人数の検査技術者では、不安定な運用になりかねないことが懸念される。

対象疾患ごとの陽性数・診断結果と確定患者数・診断以降の経過などに関する情報も、里帰り出産や転居等で、マススクリーニングを受けた自治体を離れると、以後の確認・追跡は、実施主体にとって事実上不可能となる。

多数の対象疾患について、このような現状を一気に解決することができないのは明らかであったが、そこへ CPT2 欠損症の全国スクリーニングが実現する運びとなったことから、本研究班では同疾患に限定して諸課題の解決に取り組み、他の疾患へ応用できるモデルケースを提示する方針を採ることとした。

すでに具体化した成果に、新指標の選定に伴う統計学的な基準値の設定が挙げられる。検査施設間で正常新生児の指標測定値分布が異なる中、それぞれの分布に基づくパーセンタイル値として基準値

を設定したのは、NBS検査において初めてのことであった。平成30年度以降、その信頼性・有用性を検証するためのデータを収集しながら、他の疾患についても特性に応じて、指標の基準値設定に統計学的手法の適用を検討したい。

発見患者情報の集約もまた、自治体の壁を越えるのが非常に難しい課題である。試験研究期の診断症例については、参加していた地域と検査機関・精査医療機関が限られており、参加地域ごとの診断患者数も把握されており、今年度はまず、最長20歳までを含む216名に関する予後調査に着手した。

前向きコホート追跡による情報把握にCPT2欠損症の確定検査費用に制度面での手当がなされていないことを利用する形で、本研究班による確定検査提供を契機とする患者情報の一元的把握を目指すこととした。平成30年度以降も、確定検査実施が少数の専門施設に集中している疾患については、同様の方式による患者情報の収集を試みたいと考えているが、全対象疾患について長期的な悉皆コホート追跡を実現するには、各自治体の「NBS連絡協議会」を通じて定期的に協力要請をしながら、精査医療機関に情報提供を求めていくしかないと思われる。それはまた、NBSの事業評価・費用対効果検証のための前提条件でもあり、実現に向けて粘り強く取り組むことが求められている。

E. 結論

本研究全体の課題名となっている、NBS検査の「疫学的・医療経済学的」評価を確立するには、検査に関する様々な側面での標準化と、自治体の枠を超えて発見患者情報を集める仕組みの構築が不可欠である。平成29年度の本研究では、CPT2欠損症スク

リーニング全国実施の実現に寄与するとともに、これを諸課題解決のための端緒とすべく、様々な検討や準備作業を行った。平成30年度以降、それらの実効性を評価するとともに、試験研究期症例の調査や診療レセプト情報の分析など後方視的検討を並行して進め、NBS事業の有用性向上につなげたい。

F. 研究発表

分担研究報告書に記載

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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