

分担研究課題名：今後の NBS の在り方に関する研究

～NBS で発見された患者の長期追跡体制のあり方の検討～

研究分担者： 山口 清次 (島根大学医学部小児科特任教授)

研究要旨

わが国の NBS に患者の長期追跡体制を構築することを目的として、自治体、小児科医、および患者会代表を対象に意識調査をした。その結果、三者ともに追跡体制の重要性は感じているものの、一部には実際には困難ではないかという意見があった。長期追跡の意義を検証するために、成人 PKU 患者の生活実態を調査したところ、生涯にわたる食事療法が不可欠であること、管理基準を守れば就学、就労、結婚などは正常と変わらぬ生活が可能であることが分かった。このような結果は患者家族を勇気づける。また成人期に治療を中断すると精神症状が出る傾向のあること、小児期は正常に発達しながら成人期に治療を中断するケースが相当数あることが危惧される。これらの事実は、成人後の追跡調査によって明らかになったことである。自治体の協力のもと主治医(小児科医)を窓口とした長期の追跡体制が効率的であると思われる。

研究協力者

青木菊麿 (母子愛育会総合母子保健センター
研究開発部・部長)

但馬剛 (国立成育医療研究センター研究所新
生児スクリーニング研究室・室長)

体制の構築をめざして、行政の担当部署、主治医(小児科医)、あるいは患者家族会の代表者の意見をアンケート調査した。さらに成人 PKU 患者の生活実態について調査し、長期にわたる追跡体制の意義を検討した。

A. 研究目的

わが国では NBS が始まって 40 年が経過するが、見つかった患者の登録・長期追跡体制(以下、追跡体制)はない。このため生涯にわたる障害発生予防効果、費用対効果の評価が困難である。長期追跡が可能になれば、エビデンスに基づく診療、カウンセリングも可能になる。一方 NBS の実施主体は自治体で、患者情報の扱い等については自治体の裁量があり全数登録は容易ではない。そこで、追跡

B. 研究方法

1) 追跡体制に対する意見(自治体、主治医、患者会)：追跡体制の必要性についてアンケート調査をした。

2) 成人 PKU の生活実態調査：長期にわたる追跡調査の例として、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 名についてその主治医 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)
島根大学医の倫理委員会の承認を受けている
(2015年10月)「タンデムマス店スクリーニングで発見される患者の臨床経過、生化学的評価の検討」。

C. 研究結果

1) 追跡体制に対する意見

表1~3に示すように、自治体担当者の回答44の内37自治体(18+19)で、追跡体制は重要と回答し、小児科医では回答75の内71名が必要性を認識していた(うち20人は必ずしも全数でなくてもよいと回答)。患者会の代表者11名中9名が「ぜひ必要」と回答した。

表1. 自治体担当部署 (回答 N=44)

重要なことだと思う	18
重要だが実際には困難	19
必要なし	1

表2. 主治医と学会評議員 (回答 N=75)

全数登録・追跡が必要	51
------------	----

表4. 成人 PKU 患者の神経予後 (N=85)

調査時年齢	症例数	正常範囲	重症心身障害	境界域・精神症状
39才以上 (NBS 開始以前)	16	5 (31%)	6 (38%)	5 (31%)
20~38才合計 (開始後)	69	60 (87%)	1 (1%)	8 (12%)
(開始後:別掲) 35~38才	14	7	1	6

b. 就学状況: 回答のあった65名のうち、高校以上(高卒、専門学校、または大学)はNBS開始前群では15名中8名(53%)、NBS開始後群では50名中49名(98%)であった。

c. 就労状況: 在学中または主婦を含む回答77名中70名が就労可能という結果であった。内訳は看護師(4人)、保育士(4)、会社

全数でなくてもよい	20
必須ではない	3

表3. 患者家族会代表の回答 (N=11)

ぜひ必要	9
希望者のみでよい	2

2) 成人 PKU の生活実態調査

a. 神経予後: 表4に示すように、39才以上の群(NBS開始以前の群)では、知的に正常が16名中5名(31%)、重度心身障害が6名(38%)、境界域が5名(31%)であった。これに対しNBS開始後の群(20~38才)69名のうち正常が60名(89%)、重度心身障害が1名(1.4%)、境界域(精神症状を含む)が8名(12%)で、NBSによる神経予後の改善は明らかであった。しかしNBS開始直後の35~38才の群では14名のうち心身障害1名、境界域6名とNBS開始後の他の群に比べて神経障害が多くみられた。

員(3)、公務員(2)、薬剤師(2)、栄養士(2)、その他理学療法士、歯科医、介護士、銀行員、事務職などであった。

d. 結婚: 回答のあった53名のうち結婚は15名でした。未婚の人では学生とか20才代の人も多く、成人PKU患者は結婚が困難ということはないようであった。

e. 主治医からの自由意見（抜粋）：成人 PKU 患者の特徴として、①仕事などの都合で通院しなくなるケースが増加する、②経済的負担が大きくなる。③難病指定によって通院再開した例もある、④知的障害よりも精神症状が出るようだ、⑤内科に転科させたいが受け入れに困難あり、などの記載があった。

D. 考察

行政担当者、主治医（小児科医）、および患者会（代表者）はいずれも、NBS で発見された患者の追跡体制の必要性を感じていることが明らかになった。ただしその実現は容易ではないと危惧する意見も少なくない。その主な理由は、自治体の壁という問題と患者の個人情報の問題や、転居、成人期への移行などに伴う追跡体制の問題などが挙げられた。体制を構築するためにクリアすべき問題として、全数登録する体制、プライバシーを守る体制、データ管理の場所と維持のための財源などがあげられる。

また今回行った「成人になった PKU 患者の生活実態」の調査から、以下のような結論が抽出された。①NBS による長期にわたる神経予後の改善効果が明らかである、②PKU 患者は食事療法等の治療を続ければ、就学、就労、結婚などに関して正常と変わらぬ生活が可能である。このことは患者家族にとって勇気づけられる点である。③成人後の治療中断は知的障害よりもむしろ精神障害を引き起こす傾向がある。④NBS 開始直後 4 年間は神経障害を残す症例が比較的多くみられた理由として、当時は治療経験が十分でなかったこと、「学童期を過ぎると脳が完成するため食事療自治体の立場として、患者の個人情報の取扱いに慎重な姿勢があるものの、基本的に自治

法が不要になる」と考える小児科医が少なくなかったことなどがあげられます。すなわち生涯にわたって食事管理基準を順守することの重要性が示された。⑤PKU が難病指定されてから治療を再開した例があったことから、成人後の公的支援は長期にわたる神経予後を改善する。⑥今回の調査対象は成人後にも治療用ミルクがオーダーされた症例 85 例に限られたものであるが、これ以外に数百人いると推定される成人 PKU 患者は治療を中断している可能性が危惧されます。さらに⑦今回の調査で 29 名的主治医を対象にした調査で、アンケート回収率は 100%であった。患者登録・長期追跡は、主治医（小児科医）を窓口として進めることが効率的であると思われた。以上の結論は、成人 PKU 患者の長期予後の調査によって初めて明らかになったことであり、「NBS の長期追跡体制」の重要性を示していると思われる。

NBS 対象疾患には、PKU のように治療しないと心身障害の進行する疾患の他に、乳幼児期早期に急性の経過をとる疾患がある。すなわち NBS の結果が判明した時すでに死亡したり、障害を残しているケースもありうる。疾患の正確な自然歴を把握するためには「全数登録」が重要である。事業実施主体である自治体と連携をとりながら、各自治体の中核的医師（小児科医）を窓口とした「患者全数登録・長期追跡体制」の構築を進めるのが効率的であると思われる。

E. 結論

NBS で発見された患者の登録・長期追跡体制の構築について検討した。NBS の実施主体である自治体、および小児科医、患者家族会体担当者、主治医（小児科医）、および患者会代表の三者は追跡体制の必要性を感じている

ことが明らかになった。また成人になった PKU 患者の調査を通じて、生涯にわたる治療を続けられれば就学、就労、結婚などについて正常と変わらぬ生活が可能なが示され、患者家族にとって勇気づけられるデータである。また成人期になって治療を中断すると精神症状が出る傾向がある。NBS で発見され小児期を正常に発達しても、成人後に、障害が出る例があるなら、NBS の意義は大きく損われる。このような意味からも、患者登録・長期追跡体制の構築は重要課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamada K, Bo R, Kobayashi H, Hasegawa Y, Ago M, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T: A newborn case with carnitine palmitoyltransferase II deficiency initially judged as unaffected by acylcarnitine analysis soon after birth. Mol Genet Metab Rep 11: 59-61, 2017.
 - 2) Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Jamiyan P, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Hata I, Niida Y, Shigematsu Y, Iijima K, Yamaguchi S: Clinical and molecular investigation of 14 Japanese patients with complete TFP deficiency: a comparison with Caucasian cases. J Human Genet 62: 809-814, 2017.
 - 3) 山口清次: タンデムマスによる新生児マススクリーニング. 腎臓内科・泌尿器科 5(4): 403-407, 2017.
 - 4) 山口清次: タンデムマス検査データ Web 解析システムの有用性について. 日本マススクリーニング学会誌 27(1): 35-42, 2017.
 - 5) 山口清次, 上家子, 鶴田憲一: 各自治体の新生児マススクリーニング事業の現状と体制立て直しに関する研究. 公衆衛生情報: 16-18, 2017.
 - 6) 山口清次: タンデムマス・スクリーニングの新たな展開. 小児科 58(7): 687-694, 2017.
- ### 2. 学会発表
- 1) Yamaguchi S: Diversity in disease distribution of targets in the TMS Screening in ASIA and prenatal diagnosis for severe cases. ISIEM 2017 (International Conference of the Indian Society of Inborn Errors of Metabolism) Chennai, India, 2017 (February, 2017. 2.10-2.12, Dr. Sujatha Jagadeesh)
 - 2) Yamaguchi S: Expanded Newborn Screening in Asia and Japan. 20th Anniversary Korean Meeting of Mass Screening. Seoul, 2017 (April, Lee DH)
 - 3) Yamaguchi S: How to Biochemically Approach Neuromuscular Disorders with Biochemical and Mass spectrometric Procedures. Asia-Oceania Conference of Child Neurology (AOCCN), Fukuoka, 2017 (May 11)
 - 4) Yamada K, Aoki K, Yokoyama K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Tajima G, Shintaku H, Taketani T, Yamaguchi S: Neurological outcome of adult PKU patients detected by NBS in JAPAN, 10th ISNS-APRM 2017.
 - 6) Yamaguchi S: Cerebral organic acidemia: simple screening for ECHS1 defect by GC/MS analysis. 12th Asia-Pacific Conference on Human Genetics, Bangkok, 2017.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
特になし