

## 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・室長)

### 研究要旨

現行の新生児マススクリーニングは、20種類に及ぶ希少疾患を対象としながら、都道府県・政令市が実施主体となっていることから、その運用には地域間差が生じており、患者の発見数や経過などに関する情報集約もなされない状況が続いている。本研究では、新生児マススクリーニング運用上の様々な側面で標準化を図るとともに、現時点で入手可能な情報を基に費用対効果を評価しつつ、マススクリーニングの有用性検証に不可欠な、発見患者の追跡体制の構築を目指している。平成30年度は以下のような取り組みを進めた。

#### (1) 新生児マススクリーニング実施体制の全国標準化

##### (a) 検査指標と基準値設定の標準化

新指標にパーセンタイル値での基準値を設定した CPT2 欠損症のスクリーニングが今年度から全国実施となり、本研究班で5例を罹患者と確定した。他の対象疾患の指標についても測定値分布の統計学的検討を行い、メープルシロップ尿症、メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症、グルタル酸血症1型、VLCAD 欠損症では、パーセンタイル値での基準値設定によって感度・特異度の改善が見込まれる結果が得られた。

##### (b) 血液濾紙検体を用いる二次検査の評価

マススクリーニング血液濾紙で、より特異性の高い代謝物を測定する二次検査を、実際の陽性例に適用した。最終判定との整合性は良好であり、スクリーニング検査の正確性担保に有用と評価された。

##### (c) タンデムマス法による分析の標準化

スクリーニング検査技術者と機器・試薬メーカー技術者によるワーキンググループでの議論を基に、試薬メーカーの内部精度管理用標準非標識体を、主要なスクリーニング検査施設で分析して測定値データを比較検証した。分析標準化作業の参考となる、内部標準キットの量的特徴と分析機器の物理的特性を判定できるデータが得られた。

##### (d) マススクリーニング受検の説明・同意手続きの標準化

説明・同意文書の統一化について、各自治体の所管部門およびマススクリーニングに関する「中核医師」に対してアンケート調査を実施した結果、いずれも肯定的な回答が90%前後を占めた。

## (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

当初の登録患者184例中、フォロー途絶例や死亡例を除く175例に調査票を送付した。回答151例のうちフォロー途絶13例を除く138例(当初登録数の75%)の予後情報が更新された。

### (b) 各自治体の新生児マススクリーニング「連絡協議会」および「中核医師」を介する発見患者情報の把握

各自治体で発見患者情報を集約・共有する基盤として「連絡協議会」設置と「中核医師」選定を要請し、中核医師を集めた「全国ネットワーク会議」を昨年度・今年度と続けて開催することによって、昨年度の全国発見患者数122例と、その疾患内訳が明らかとなった。この仕組みを「難病プラットフォーム」による患者登録システムに連携させて、マススクリーニング発見患者の悉皆コホート追跡を実現に近づけたい。

## (3) 発見患者の経過・予後の評価

### (a) タンデムマス法スクリーニング試験研究期発見患者の予後調査

昨年度に開始した調査について未回答施設へ再照会を進めた結果、回答数は216例中104例分となった。主な予後不良事例として、疾患による死亡7例(メチルマロン酸血症3例、グルタル酸血症2型・VLCAD欠損症・MCAD欠損症・CPT2欠損症各1例)、精神発達遅滞18例が認められた。

### (b) 脂肪酸代謝異常症の診断情報の集約

平成29～30年度のマススクリーニングで発見され、本研究班員の共同研究体制で診断した脂肪酸代謝異常症3疾患の患者数は、CPT2欠損症(2017:1→2018:5)、VLCAD欠損症(13→10)、MCAD欠損症(9→6)であった。一方、2017年度に全国で発見された患者数は、中核医師へのアンケート調査結果から、CPT2欠損症(2)、VLCAD欠損症(16)、MCAD欠損症(18)となり、半数以上を我々が診断していることが判明した。このような確定検査を契機として集約される患者情報も「難病プラットフォーム」による患者登録システムに連携させたい。

## (4) 患者と主治医のための健康管理支援

乳幼児期の急死例が多数確認されているCPT2欠損症について、担当医療者に注意喚起する資料リーフレットを作成し、各自治体のマススクリーニング精査医療機関へ配布した。引き続き同疾患の患者家族用リーフレット作成を進め、来年度の配布を予定している。

## (5) 公的検診事業としての評価と費用対効果分析

分析の枠組みとして(1)タンデムマス法とガスリー法を比較、(2)保険医療費支払い者の立場で、(3)対象集団=新生児・分析期間=一生涯、(4)分析手法=費用効用分析・アウトカム指標=QALYを設定し、分析モデルとして「判断樹モデル」と「マルコフモデル」を利用する方針を策定した。ナショナルデータベースのデータ提供を待って解析に入る予定である。

(6) 今後の新生児マススクリーニングの在り方について

(a) 使用済み血液濾紙検体の利用に関する調査

「中核医師」の95%が肯定的な考えを示したが、保存状況は自治体ごとに千差万別であった。

(b) 新規対象候補疾患の試験的スクリーニングに関する現状調査

東京都・埼玉県・千葉県・愛知県・福岡県・熊本県にて、ライソゾーム病(ムコ多糖症・ポンペ病・ファブリー病・ゴーシェ病)・副腎白質ジストロフィー・重症複合免疫不全症が様々な組み合わせでスクリーニングされており、その多くが有料検査(2640円~7000円)となっている。

(c) 副腎白質ジストロフィー・ペルオキシゾーム病のスクリーニングに関する調査研究

国内患者の診断情報集積から、新生児マススクリーニングは脳型副腎白質ジストロフィーの予後改善に有効と考えられるが、その実用化には病型・発症時期の予測指標の確立が求められる。

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保健医療経済  
評価研究センター・センター長)  
山口 清次(島根大学医学部小児科 特任教授)

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)  
此村 恵子(国立保健医療科学院 保健医療  
経済評価研究センター・研究員)

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)  
下澤 伸行(岐阜大学研究推進・社会連携機構  
科学研究基盤センター 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)  
宇都宮 朱里(広島大学大学院  
小児科学 大学院生)  
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)

A. 研究目的

わが国の新生児マススクリーニングは、昭和52年度に始まり40年余が経過するが、新生児マススクリーニング事業は平成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新生児マススクリーニング

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、新生児マススクリーニング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) 新生児マススクリーニング実施体制の全国標準化

(但馬, 沼倉, 山口, 重松, 花井, 稲岡, 石毛, 宇都宮)

#### (a) 検査指標と基準値設定の標準化

今年度からカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2 (CPT2) 欠損症が対象疾患に追加される準備として、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基準値を設定した。

これをモデルケースとして、他のTMS法スクリーニング対象疾患の指標についても、パーセンタイル値による基準値設定の適否を検討した（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) 血液濾紙検体を用いる二次検査の評価

陽性判定の正確性を補い、偽陽性例の精査を低減する手段として、スクリーニング陽性の血液濾紙検体を用いて、より特異性の高い代謝物を、質量分析法 (LC-MS/MS) で測定する二次検査法を、実際の陽性例に適用して有用性を検証した。

#### (c) タンデムマス法による分析の標準化

タンデムマス機器によるスクリーニング検査では、各指標について標品濃度に

基づく「真値」を設定して分析精度を評価することは、技術的に確立していない現状にある。このような現状下、各検査機関の測定値を一定の基準で比較評価することを可能にするには、スクリーニング検査技術者と機器・試薬メーカー技術者の間で課題を共有する必要がある、ワーキンググループを設置した。

#### (d) マススクリーニング受検の説明・同意手続きの標準化

受検に先立つ説明・同意文書は現在、実施主体である各自治体が個別に作成している。記載内容・手続きを標準化することが望まれ、地域ごとの意向に関するアンケート調査を実施した。

#### (2) 発見患者の悉皆コホート体制の構築

(小林, 山口, 但馬)

##### (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＝本研究分担者)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184例の患者について、平成29年度に続いて今年度も本研究班で追跡調査を行った。

##### (b) 各自治体の新生児マススクリーニング「連絡協議会」および「中核医師」を介する発見患者情報の把握

連携研究である、日本公衆衛生協会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)の取り組みによって、各都道府県のスクリーニング実施状況を把握する「連絡協議会」の設置と「中核医師」の選定を要請し、発見患者数のアンケート調査を行うとともに、情報共有のための全国会議を開催した。

(3) 発見患者の経過・予後の評価

(沼倉, 但馬, 小林, 重松, 原)

(a) タンデムマス法スクリーニング試験  
研究期発見患者の予後調査

平成29年度の取り組みとして、該当する216症例について、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。回収率向上のため今年度も回収を続け、未回答機関に対する再照会を行った。

(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、新生児マススクリーニング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の共同研究体制を平成29年度に構築し、これに基づく予後調査の実施を検討した。

(4) 患者と主治医のための健康管理支援

(但馬, 小林, 山田, 坊, 中村)

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年度から新生児マススクリーニング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、有機酸・脂肪酸代謝異常症の患者・家族会にも協力を求めて、より実際的な患者家族、医療関係者向けの手引資料作成に取り組んだ。

(5) 公的検診事業としての評価と費用対効果分析(但馬, 福田, 西野, 此村)

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国内外の先行研究をレビューした。今年度はその結果を参考に、日本の制度に適したモデルを構築することとした。分析方法については、中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン(以下ガイドライン)を参考に検討した。モデルに組み込むパラメータとしての費用データを入手するため、ナショナルデータベースの利用を申請した。

(6) 今後の新生児マススクリーニングの在り方について(山口, 下澤)

(a) 使用済み血液濾紙検体の利用に関する調査

国内出生児のほぼ全てから採取される血液濾紙検体は、現行の新生児マススクリーニング検査に留まらず、医学・医療の発展につながる貴重な生体試料である。将来のバイオバンク化を考慮して、各自治体および「中核医師」に対して、スクリーニング検査後の保存に関するアンケート調査を行った。

(b) 新規対象候補疾患の試験的スクリーニングに関する現状調査

新規検査法・治療法の実用化に伴って、新生児マススクリーニング対象への追加が期待される疾患が増加している。国内での試験的スクリーニング実施状況に関する実態調査を行った。

### (c) 副腎白質ジストロフィー・ペルオキシゾーム病のスクリーニングに関する調査研究

早期診断が疾患予後に重大な影響を与える副腎白質ジストロフィーの新生児マススクリーニングについて有用性や課題を検討するため、国内患者の診断情報集積と、国内外での試験的スクリーニング実施状況に関する調査を行った。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、新生児マススクリーニング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) 新生児マススクリーニング実施体制の全国標準化

#### (a) 検査指標と基準値設定の標準化

今年度より (C16+C18:1)/C2, C14/C3 を指標とし、両者がともに99.9パーセントイル以上の場合を陽性とする基準によって、CPT2欠損症のスクリーニングが全国で開始された。これによって今年度、当研究班で新生児マススクリーニング陽性児5名をCPT2欠損症罹患者と診断した。これら5例中4例に、複数の日本人急死例で既報の変異 p. E174K, p. F383Y のいず

れか（あるいは両者）が同定された (P16 図1, P18 表1)。

タンデムマス法によるスクリーニングが全自治体で導入された平成14年度から17年度までの4年間、CPT2欠損症を対象疾患として扱うか否かは、自治体ごとに対応が異なっており、この期間に我々が診断したマススクリーニング陽性のCPT2欠損症罹患児は3例だったことから、全国実施は乳幼児期に急死する危険のある患者の発見増加につながる事が示された。

他の対象疾患の指標についてもパーセントイル値での基準値設定の有効性を検討したところ、Leu+Ile, Val (メープルシロップ尿症), C3・C3/C2 (メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症), C5-DC (グルタル酸血症1型), C14:1/C2 (VLCAD欠損症) の各指標について、感度・特異度の改善が期待できる結果が得られた (P26 図1, 2)。

### (b) 血液濾紙検体を用いる二次検査の評価

東京都にて今年度タンデムマス法によるマススクリーニングで要精査と判定された13例中8例に濾紙血メチルマロン酸・総ホモシステイン (C3・メチオニン高値例)、アロイソロイシン (分枝鎖アミノ酸高値例)、メチルクロトニルグリシン (C5-OH高値例)、アルギニノコハク酸・セリン・スレオニン・オロット酸・ウラシル (シトルリン高値例など) の測定を適宜応用しつつ、最終判定との整合性を検証した。二次検査結果が重大な誤判定につながる事例はなく、マススクリーニングの正確性を高める上で有用と評価された (P30 表4)。

### (c) タンデムマス法による分析の標準化

ワーキンググループでの議論に基づく具体的な検討として、主要なスクリーニング

検査機関8施設に対して某試薬キットメーカーの内部精度管理用の標準非標識体含有バイアルを送付し、それを施設毎の内部標準溶液で溶解した調整サンプルを分析して測定値データを比較検証したところ、内部標準キットの量的特徴と分析機器の物理的特性を判定できるデータが得られた。キットの内部標準標識体含有量は統計学的手法で補正可能であり、また機器の物理的特性も調整により補正できる可能性があり、次年度の標準化作業に向けた課題抽出ができた(P23 図2)。

#### (d) マスクリーニング受検の説明・同意手続きの標準化

説明・同意文書の記載内容の統一について、各自治体の「中核医師」に賛否を尋ねたところ、90%が賛成の意向を示した。また、全国統一の説明・同意文書があれば「利用したい」という回答が、全自治体の87%から得られた(P53 表3, 4)。

\*今年度、NPO法人健やか親子支援協会（理事長：山口清次＝本研究分担者）が、各自治体の現行文書を収集して、統一文書の作成に当たることとなったため、内容を本研究班としても確認した上で、次年度より実際に使用される予定である。

### (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

当初の登録患者184例中、すでにフォロー途絶していたケースや死亡例を除く175例に調査票を送付し、151症例(86.3%)の回答が得られた(P39 表1: アミノ酸代謝異常症45例, 有機酸代謝異常症61例, 脂肪酸代謝異常症45例)。昨年度調査までの死亡は、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例で、いずれも幼児期の急性感染症が引き金となって

いた。今年度の調査では新たに三頭酵素欠損症1例の死亡が確認されたが、これは3歳9か月時に感染性胃腸炎から急性代謝不全と心筋症を発症したことが原因となっていた(P39 表2)。

#### (b) 各自治体の新生児マスクリーニング「連絡協議会」および「中核医師」を介する発見患者情報の把握

平成29年度・30年度に、中核医師を集めた「全国ネットワーク会議」を開催した。会議に先立って実施した、自治体および中核医師に対するアンケート調査から、「連絡協議会」ないし代替会議の設置自治体は両年度とも80~85%に留まったが(P52 表1)、平成29年度にタンデムマス法によるスクリーニングで発見された患者総数は122名(アミノ酸代謝異常症48, 有機酸代謝異常症32, 脂肪酸代謝異常症41)であったことが明らかとなった(P53 表2)。

### (3) 発見患者の経過・予後の評価

#### (a) タンデムマス法スクリーニング試験研究期発見患者の予後調査

平成29年度中に50施設のうち17施設から回答を得、調査対象216例中101例の情報が収集されていた。今年度の再照会の結果、回答数は104例分となった(P43 表: アミノ酸代謝異常症27例, 有機酸代謝異常症41例, 脂肪酸代謝異常症36例)。疾患による死亡はメチルマロン酸血症3例、グルタル酸血症2型、VLCAD欠損症、MCAD欠損症、CPT2欠損症で各1例認めた。後遺障害は精神遅滞が多く、アミノ酸代謝異常症で4例、有機酸代謝異常症で8例、脂肪酸代謝異常症で6例の計18例に認めた。

#### (b) 脂肪酸代謝異常症の診断情報の集約

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者による共同研究では、平成29～30年度のマススクリーニングで発見され、我々が診断に関わった脂肪酸代謝異常症3疾患の患者数は、CPT2欠損症(2017:1→2018:5)、VLCAD欠損症(13→10)、MCAD欠損症(9→6)となっている(P16 図1, P17 図2, 3)。一方、2017年度に全国で発見された患者数は、中核医師へのアンケート調査結果から、CPT2欠損症(2)、VLCAD欠損症(16)、MCAD欠損症(18)となり(P53 表2)、半数を我々が診断していることが判明した。

これらの症例に対する予後調査の実施を計画したが、連携研究であるAMED難治性疾患実用化研究事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患等の診療に直結するエビデンス創出研究」(研究開発代表者:深尾敏幸=本研究班協力者)にて「難病プラットフォーム」を利用した患者レジストリ構築を進めることになったため、当研究班の患者調査も来年度に同じシステムで実施する方針とした。

#### (4) 患者と主治医のための健康管理支援

CPT2欠損症罹患者が、乳幼児期に重篤な急性代謝不全を発症して、急死や後遺障害に至るのを防ぐことを主眼として、連携する中村班で改訂作業中の新生児マススクリーニング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を記載した(改訂案作成担当:山田健治・坊亮輔=本研究班協力者)。その上で、改訂ガイドラインとの整合性を考慮しながら、より踏み込んだ表現で担当医をはじめとする医療者に注意を喚起するリーフレット(P34-37)を作成し、各自治体のマススクリーニング精査医療機関に配布するとともに、PDF版を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のウェブサイト

(<http://nrichd.ncchd.go.jp/massscreening/original/reference.html>)に掲載した。また、患者・家族用の資料についても内容策定を完了しており、配布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

費用対効果分析を進めるに当たって、(1)タンデムマス法スクリーニングをガスリー法スクリーニングと比較して評価する、(2)保険医療費支払い者の立場で分析する、(3)対象集団は新生児とし、分析期間は一生涯に設定する、(4)分析手法は「費用効用分析」を使用し、質調整生存年(Quality adjusted life years: QALY)をアウトカム指標とする、という枠組みを設定し(P49 表1)、分析モデルとしては「判断樹モデル」(P49 図1)と「マルコフモデル」(P50 図2)を利用する方針を策定した。

ナショナルデータベースの利用については、平成30年7月に承認されたが、抽出データが年度内に提供されなかったため、次年度データが得られ次第、解析に入る予定である(\*令和元年5月にデータを受領した)。

#### (6) 今後の新生児マススクリーニングの在り方について

##### (a) 使用済み血液濾紙検体の利用に関する調査

使用済み血液濾紙検体に関する調査では、(1)保存期間は自治体によって1年～10年と様々であったが、7割は「不明」という回答であった(P54 表5)。使用済み検体を他の目的に活用することに関する説明書への記載があるのは全自治体の1/4に留まっていたが(P54 表6)、利用の可否



に関する中核医師への質問では、「条件付きで」「匿名なら」を合わせて95%が可と回答した(P54 表7)。

#### (b) 新規対象候補疾患の試験的スクリーニングに関する現状調査

新規候補疾患については、東京都・埼玉県・千葉県・愛知県・福岡県・熊本県にて、ライソゾーム病(ムコ多糖症・ポンペ病・ファブリー病・ゴーシェ病)・副腎白質ジストロフィー・重症複合免疫不全症(SCID)が様々な組み合わせでスクリーニングされていた。その多くは有料検査として実施されており、価格設定は2,640円~7,000円に分布していた(P56 表8)。

#### (c) 副腎白質ジストロフィー・ペルオキシゾーム病のスクリーニングに関する調査研究

副腎白質ジストロフィー34例(大脳型9, 副腎脊髄ニューロパチー3, 小脳脳幹型1, アジソン型1, 女性保因者15, 発症前患者5)、その他のペルオキシゾーム病ではZellweger 症候群2例、二頭酵素欠損症1例を診断・解析した(P59 表)。副腎白質ジストロフィーの早期診断・発症前診断は患者予後を確実に改善するが、新生児マススクリーニングの実現には、病型・発症時期を予測する指標の確立が求められる。

#### 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い中、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おり、運用実態は自治体・検査機関ごとにかかなりの相違がある。また、自治体単位では個々の対象疾患の発見数は極めて少数に留まるた

め、医療者・検査技術者・行政担当者いづれも経験を積むのが難しく、関心の深い専門家が不在の自治体では、情報が散逸する傾向にある。

本研究班の主題である「疫学的・医療経済学的評価」を実現するには、陽性例の診断を確定させ、その情報が集約できるシステムの構築が最も重要である。この目標に対して、先行研究班(研究代表者:山口清次,平成26~28年度)では、発見患者情報の提供を自治体に直接要請する方式が採られたが、多くの自治体が協力困難と回答する結果となった。

その後、本研究班と並行する形で、連携する日本公衆衛生協会地域保健総合推進事業の研究班(分担事業者:山口清次)の取り組みとして、全自治体で「新生児マススクリーニング連絡協議会」が設置され、その中心となる「中核医師」を選定するよう、働きかけを行った。これによって域内の情報共有体制を確保した上で、中核医師が集まる「全国ネットワーク会議」を開催することで、全国の発見患者情報の集約を図った。その結果、今年度の全国会議と、それに先立つ中核医師アンケート調査によって、平成29年度の全国発見患者数が明らかとなった。

このように、全国のマススクリーニング発見患者に関する情報集約が初めて実現したことから、今後はこれをシステムとして持続させつつ、従来の自治体から厚生労働省への発見患者に関する年度報告の正確さの検証や、予後追跡のための患者登録に繋げることが重要な目標となる。患者登録については、本研究班員による診断実績が多い脂肪酸代謝異常症患者の情報一元化をモデルケースとして試みることを計画していたが、連携するAMED 難治性疾患実用化研究事業の研究

班（研究開発代表者：深尾敏幸）で「難病プラットフォーム」を利用する患者登録を推進する方針となったため、その具体的な内容策定を待つこととした。本研究班としては当面、山口班・深尾班と連携しながら、新生児マススクリーニング発見患者について悉皆データベースの実現を目指す。

前向きコホート追跡による費用対効果の評価には長期間のデータ収集を要するため、本研究の3ヵ年では分析モデルを設定し、これに試験研究期症例の予後調査結果や、各対象疾患の QALY 調査データ、ナショナルデータベースの診療レセプトデータなどを取り込むことで、現行マススクリーニングの医療経済学的有用性を検証する。

新生児マススクリーニングを地域によらず均質なサービスとして提供するには、運用上の様々な側面で標準化を進めることが必要となる。特にタンデムマス法は技術者に熟練が求められることに加え、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なども影響するため、分析の標準化は進んでこなかった。このような状況を打開するための初めての取り組みとして、マススクリーニング実務者だけでなく関連企業の技術者も参加する議論の場を設置した。これを通じて得られた、測定値の施設間差縮小に向けた技術的可能性に関する示唆を基に、来年度の検討を進める方針である。

これと並行して、現状の施設間差がスクリーニングでの誤判定につながるリスクを低減する方策として、陽性基準値を各施設の測定値分布に基づくパーセンタイル値での設定への変更について、統計学的な検討を行った。感度・特異度の改

善効果が期待される Leu+Ile, Val(メープルシロップ尿症), C3・C3/C2(メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症), C5-DC(グルタル酸血症1型), C14:1/C2(VLCAD欠損症)の各指標については来年度、実際の陽性率等について現行基準値との比較検証を行う。

指標基準値にパーセンタイル設定を導入するきっかけとなった CPT2 欠損症については、全国スクリーニングが始まった今年度、本研究班にて5名の新生児が罹患患者と診断され、「二次対象疾患」として一部地域でスクリーニングされていた前年度までに比べて、発見ペースが明らかに増加した。その遺伝子型から4例は乳幼児期に急死しうるハイリスク患者と評され、極めて慎重な医療管理が求められる。本研究班では、担当医療者に注意を喚起する資料リーフレットを作成し、各自治体でマススクリーニング陽性例の精査・医療を担当する医療機関への配布を完了した。患者家族用の資料リーフレットの作成も進捗しており、来年度の完成・配布を予定している。その後さらに他疾患についても、同様の資料作成に着手し、マススクリーニング発見患者の医療管理向上に繋がりたいと考えている。

## E. 結論

新生児マススクリーニング事業の有用性を検証・評価する上で長年の難題であった、全国の患者発見情報の集約が初めて実現した。これを足がかりに、本研究および連携研究での様々な取り組みを押し進めることで、事業全体の品質向上と均質化・効率化が加速するものと期待される。

## 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