

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 (健やか次世代育成総合研究事業))
分担研究報告書

新生児マススクリーニングの費用対効果に関する研究

研究分担者：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)

研究分担者 西野 善一 (金沢医科大学 医学部 公衆衛生学 教授)

研究要旨

わが国の新生児マススクリーニングは、平成 26 年からタンデムマス法が導入され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などが求められている。また、新生児マススクリーニングを実施するためには費用がかかることから、効率的な実施が望まれる。そのためには、日本でタンデムマス法を実施する場合の費用対効果を評価し、実施のあり方を検討すべきである。

そこで本研究では、新生児マススクリーニングにおけるタンデムマス法の費用効果分析のための分析モデルを構築し、モデルに組み込むデータの収集を行った。次年度はナショナルデータベースを利用して疫学・費用情報の収集を行い、分析を完了させる予定である。

研究協力者

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)

A. 研究目的

わが国の新生児マススクリーニングは、平成 26 年からタンデムマス法が導入され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などが求められている。また、新生児マススクリーニングの実施主体は都道府県および指定都市であり、費用がかかることから、効率的な実施が望まれる。そのためには、日本における新生児マススクリーニングの医療経済学的な評価を行い、実施のあり方を検討すべきである。

本分担研究では新生児マススクリーニングを日本で実施した場合の費用効果分析を行うことを目的とし、平成 30 年度は、タンデムマス法の費用効果分析のための分析の枠組みを決定し、分析モデルの構築を行い、モデルに組み込むデータ収集を行った。

B. 研究方法

前年度 (平成 29 年度) に実施した、国内外の先行研究レビューの結果を参考に日本の制度に適したモデルを開発した。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¹。

(倫理面への配慮)

本研究は、公表済の研究論文に基づき、分析モデルの構築やパラメータの収集を行うものであるため、倫理的な問題はないと考えられる。

C. 研究結果

(1) 分析の枠組み (表 1)

新生児マススクリーニングの対象疾患のうち最も多くの 17 疾患をカバーしているタンデムマス法を評価することとした。比較対照については、当該技術が導入された時点で、幅広く使用されておりかつ当該技術によって代替されたと想定されるものとガイドラインにあるため、従来の検査方法である

ガスリー法が適切であると考えた。タンデムマス法において、1次対象（必ず実施するもの）となっている疾患は以下の17種類である：フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、シトルリン血症Ⅰ型、アルギニノコハク酸尿症、ホモシスチン尿症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、イソ吉草酸血症、メチルクロトニルグリシン尿症、HMG血症、複合カルボキシラーゼ欠損症、グルタル酸血症Ⅰ型、中鎖アシルCoA脱水素酵素（MCAD）欠損症、極長鎖アシルCoA脱水素酵素（VLCAD）欠損症、三頭酵素（TFP）欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼⅠ（CPT-1）欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼⅡ（CPT-2）欠損症。一方、ガスリー法で発見できる疾患は、上記のうちタンデムマス法導入前に本検査の対象となっていた3種類（フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症）とした。

分析の立場については、都道府県および指定都市が実施主体である公共事業であり、先天性代謝異常症は小児慢性特定疾病の対象疾患として指定されていることから、保険医療費支払者の立場で実施することが適切と考えた。

対象集団は新生児とし、分析の期間については、一生涯と設定した。これは、先天性代謝異常症は出生後に疾患が明らかになり、生涯治療が必要な疾患であるためである。

分析手法は費用効用分析を実施することとした。費用効用分析とは評価する対象の効果の指標に質調整生存年（Quality adjusted life years: QALY）を利用する方法である。QALYは生存年数に対してQOLで重みづけをした指標で、患者が長生きだけでなく健康的に過ごしていたかについても考慮するものである。

ガイドラインに基づき、本研究では費用効用分析を採用したため、アウトカム指標はQALYとした。

費用の範囲については、保険医療費支払者の立場において影響があると考え、検査費および医療費（入・外来費）、特殊ミルク費用を評価対象とした。

分析モデルは、判断樹モデルおよびマルコフモデルによって構築することとした。まずは判断樹モデルにおいて、患者の疾患の有無および診断のタイミングを判定し、その後マルコフモデルにおいて疾患の長期的な予後のシミュレーションを行うこととした（図1）。判断樹モデルでは、タンデムマス法あるいはガスリー法を受けた新生児において、疾患が早期発見されるか疾患の発見が遅れるか、あるいは健康児であるかの3つに分類されるモデルとした。タンデムマス法やガスリー法を実施した後、疾患の疑い症例については精密検査を実施することとなっている。本研究のモデルでは、精密検査による疾患の見逃しはないと仮定し、感度は100%として取り扱った。マルコフモデルは、対象の17疾患の長期的な予後をいくつかのステージに分けて作成した。例えばフェニルケトン尿症であれば、疾患あり、合併症あり、死亡の3ステージとした。分析モデルの詳細については後述する。

割引率はガイドラインに従い、年率2%とした。

(2) 分析モデル

分析モデルは既存の研究^{2,3,4}を参考に判断樹モデルおよびマルコフモデルを利用した。判断樹モデルについては、疾患の早期発見、遅い発見、健康児の3つの状態を設定した。具体的には、①タンデムマス法とガスリー法どちらかを受診した患者がその検査によって陽性となった場合は、疾患の早期発見例とした。②初回の検査では陰性となり、その後疾患であると診断された場合は遅い発見例とした。③検査は受けたが疾患に罹患していなかった場合は健康児とした。タンデムマス法では17疾患のうちいずれかがありと判明した患者は、早期発見および遅い発見に一定の確率で分類されるモデルとした。一方、ガスリー法では、この検査方法で発見可能な3疾患のみが早期発見と判定される可能性があるとし、それ以外の疾患についてはすべて遅い発見として診断を受けることとした。タンデムマス法あるいはガスリー法の陽性患者は精密検査を受けること

となるが、精密検査による疾患の見逃しはないと仮定し、感度は100%として取り扱った。

タンデムマス法あるいはガスリー法で疾患ありと判定された患者は、疾患の長期的な予後をシミュレーションするためのマルコフモデルに入ることとした。17疾患の特徴を分類しA～Eの5つのマルコフモデルを作成した（図2）。以下にマルコフモデルA～Eの特徴を示す。

- A) マルコフモデルAは、症状なし、神経系障害あり、死亡の3つのステージに分かれており、対象となる疾患はフェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、シトルリン血症I型、アルギニノコハク酸尿症、イソ吉草酸血症、メチルクロトニルグリシン尿症、HMG血症、複合カルボキシラーゼ欠損症、グルタル酸血症I型、MCAD欠損症、CPT1欠損症とした。
- B) マルコフモデルBは、神経系障害および腎障害の合併症を考慮したモデルで、メチルマロン酸血症を対象疾患とした。
- C) マルコフモデルCは、神経系障害および心筋障害の合併症を考慮したモデルで、プロピオン酸血症を対象疾患とした。
- D) マルコフモデルDでは、神経系障害および心血管疾患の合併症を考慮し、対象疾患はホモシチン尿症とした。
- E) マルコフモデルEでは、神経系障害および、心筋障害または骨格筋障害の合併症を考慮したモデルとした。対象の疾患はVLCAD欠損症、TFP欠損症、CPT2欠損症とした。

疾患が早期発見された場合と発見が遅れた場合では、合併症の発生や死亡する確率が異なっており、発見が遅れるほどより重症になりやすい構造となっている。

(3) 費用データ

保険医療費支払者の立場から、費用データには検査費用、入院医療費、外来医療費、特殊ミルク費を含めた。特殊ミルクの費用については2019年時点で保険収載されている特殊ミルクの薬価10.5円/gを利用することとした。

(4) 効果の指標

本研究では費用効用分析を実施するにあたり、効果の指標としてQALYを利用することとした。QALYの算出には、生存年のデータおよびQOL値が必要となる。医療経済評価において利用されるQOL値は効用値とも呼ばれ、この指標は妥当性の確認されたQOLを測定するための尺度で測定されたものである。

本邦におけるQOL値のデータが見つからなかったため、海外で実施された先行研究のデータを引用することとした。QOL値の取得については既存論文からのシステムティックレビューを実施した。論文の適格基準としては以下の4つを満たすものとした：

①対象患者に先天性代謝異常症（フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、シトルリン血症I型、アルギニノコハク酸尿症、ホモシチン尿症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、イソ吉草酸血症、メチルクロトニルグリシン尿症、HMG血症、複合カルボキシラーゼ欠損症、グルタル酸血症I型、MCAD欠損症、VLCAD欠損症、TFP欠損症、CPT1欠損症、CPT2欠損症）が含まれていること、②サンプル数は1名以上であること、③対象患者の結果が独立して報告されていること、④出版言語は英語もしくは日本語で執筆された論文であること。除外基準は、レビュー論文であること、人以外を対象とした文献の場合とした。検索に利用したデータベースは、PubMed、The Cochrane Library、医中誌Webとした。検索するキーワードは対象となる先天性代謝異常症の疾患名およびQOLに関連する用語（quality of life, life satisfaction, well-being等）とした。検索式は、対象疾患名のいずれかでありかつQOLに関連する用語のいずれかが含まれる場合とした。レビューにおける主要評価項目は、各研究で報告されたQOL値、使用されたQOL調査の尺度、調査対象患者の

背景情報とした。本調査は現在レビューが終了し結果をまとめている段階である。

D. 考察

今年度は前年度（平成 29 年度）に実施した国内外の先行研究レビューの結果を基にタンデムマス法の費用対効果分析の枠組みや分析モデルの構築を行った。分析の枠組みについては、ガイドラインを参考に決定した。

分析の立場は保険医療費支払者の立場とした。ガイドラインにおいては、公的医療保険制度で償還されているものを対象とする、公的医療の立場を推奨している。しかし、タンデムマスクリーニングは地方自治体を中心となって実施されるものであるため、公的医療の立場よりも保険医療費支払者の立場が適切であると考えた。

また、生産性損失や食事療法費についても考慮する、社会の立場での分析についても検討した。先天性代謝異常症の主要な治療法方法は食事療法であり、アミノ酸が制限されている特殊な食事を購入することもあり、患者および患者家族の日常生活・家計への負担が大きいと考えられる。しかし、患者の生産性損失を測定することが困難であることや患者の食事療法費が明らかでないこと、食事療法費に対する支援を行っている自治体も非常に限定的であることから、これらのパラメータを考慮することは難しいと考えた。さらに、今回の研究は公共事業としてのタンデムマスクリーニングを評価することであったことから、分析の立場は保険医療費支払者が良いと考えた。

システムティックレビューの結果、国内で費用対効果分析に利用可能な QOL 値が得られないことが明らかになったため、海外のデータを利用することとした。ただし、希少疾患であるため、海外の文献を利用しても今回作成したマルコフモデルへ当てはめるのに十分な健康状態別の効用値が得られない可能性がある。その場合は先行研究と同様に、他疾患の QOL 値を代替として挿入する方法、あるいはエキスパートパネルにより決定すること

も考えられる。ただし、これらの情報の利用は結果の不確実性を高めるため、国内における QOL 調査を実施することも検討するべきかもしれない。

本研究のモデルでは、精密検査による疾患の見逃しはないと仮定し、感度は 100%として取り扱った。この仮定による影響は、マスクリーニング群における疾患の発見が遅延した患者数の過小評価の可能性がある。これについては既存研究を調査する等、今後の課題である。

モデルに組み込むパラメータについて更なる調査が必要である。費用データ（入院医療費、外来医療費等）については、海外とは医療事情が異なるため、海外データをそのままデータを利用することは適切ではない。したがってレセプト情報等からこれらデータの取得することが必要である。しかし、先天性代謝異常症は非常に希少な疾病であるため、市販されているデータベース等では十分な症例数を収集することは困難であると予想された。このような背景の元、本研究ではナショナルデータベースの利用申請を行っているところである。本年度中に費用データの分析を行う予定で分析作業の準備をしたが、データの提供が遅延したため、本年度に分析を終了することはできなかった。したがって来年度も継続して分析を実施することとした。

E. 結論

本研究では、新生児スクリーニングにおけるタンデムマス法の費用効果分析のための分析の枠組みの検討と分析モデルの構築を行い、モデルに組み込むデータの収集を行った。次年度はナショナルデータベースを利用して収集予定の疫学情報・費用データ収集し、分析を完了させる予定である。またタンデムマス法以外の新生児マスクリーニング対象疾患についても検討を行う。

<参考文献>

1) 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、第33回中医協費用対効果評価専門部会(H28.1.20)資料

2) Thiboonboon K, et al. An Economic Evaluation of Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism Using Tandem Mass Spectrometry in Thailand. PLOS ONE 2015; 10(8): e0134782

3) Lauren E, et al. The Cost-Effectiveness of Expanding Newborn Screening for up to 21 Inherited Metabolic Disorders Using Tandem Mass Spectrometry: Results from a Decision-Analytic Model. Value in Health 2007; 10(2): 83-97

4) 大日ら. タンデムマス法を用いた新生児マススクリーニングの費用対効果分析. 日本マス・スクリーニング学会誌 2007; 17(3): 27-34.

F. 研究発表

特になし

G. 知的財産権の出願・登録

特に記載すべきものなし

枠組み	内容
評価する技術	タンデムマススクリーニング
対象集団	新生児
比較対照	ガスリー法
分析の立場	保健医療支払者
分析期間	生涯
分析手法	費用効用分析
アウトカム指標	質調整生存年 (QALY)
費用の範囲	検査費、入院費用、外来費用、特殊ミルク費用
分析モデル	判断樹モデルおよびマルコフモデル
割引率	年率 2 %

表 1. 「分析の枠組み」の設定

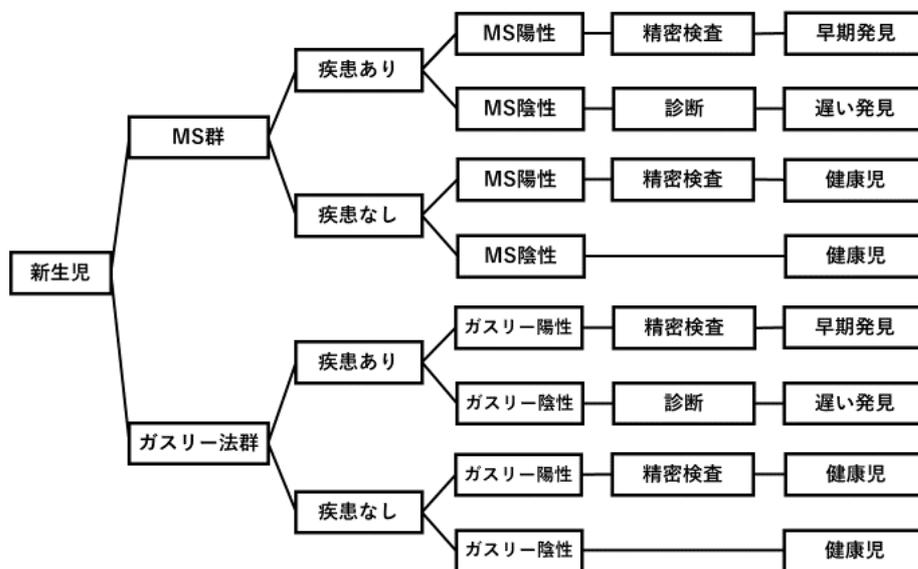
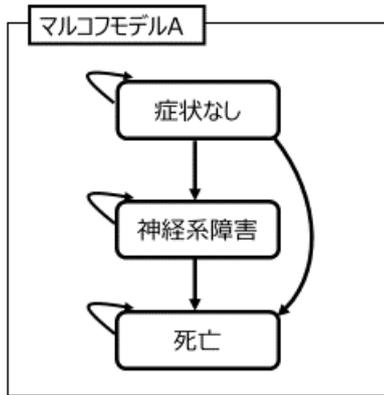
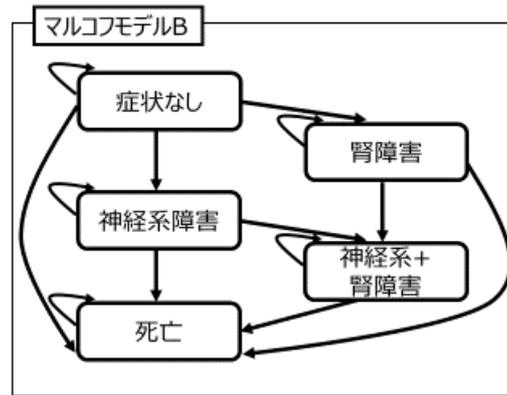


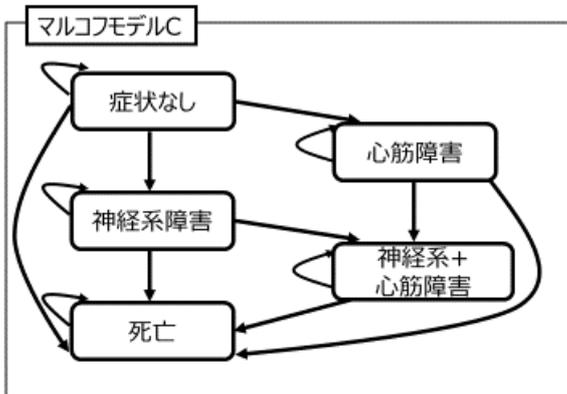
図 1 判断樹モデル



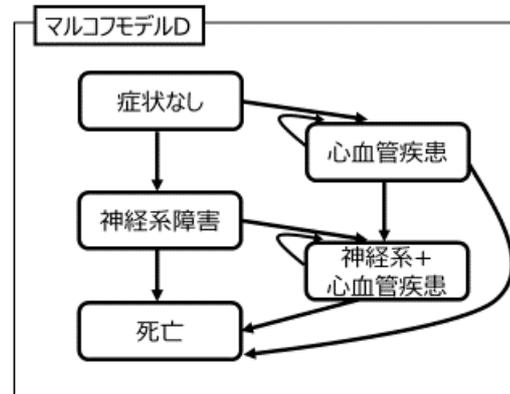
フェニルケトン尿症, メープルシロップ尿症,
シトルリン血症 I 型, アルギニコハク酸尿症,
イソ吉草酸血症, メチルクロトニルグリシン尿症,
HMG血症, 複合カルボキシラーゼ欠損症,
グルタル酸血症 I 型, MCAD欠損症, CPT1欠損症



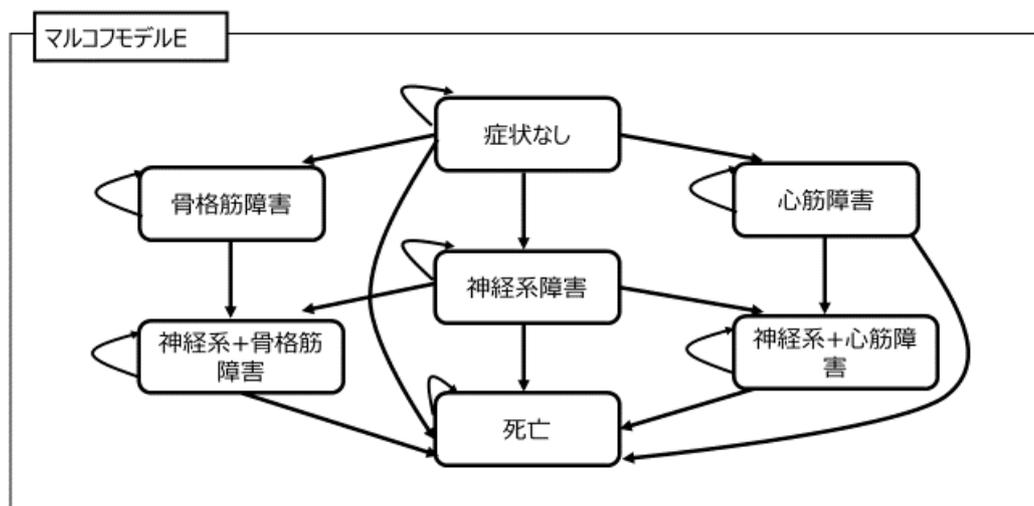
メチルマロン酸血症



プロピオン酸血症



ホモシスチン尿症



VLCAD欠損症, TFP欠損症, CPT2欠損症

図2 マルコフモデルA~E