

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

1) 検査指標と基準値設定の標準化

統計学的手法によるカットオフ設定導入の有用性を対象 5 疾患で検討した。現行カットオフ設定は偽陽性率よりも偽陰性率の方が高く、検討した 2 種類の統計学的設定では逆の結果となった。より優れたカットオフ設定を実現すべく、今後は構築済みのオンラインシステムで収集した検査施設間差データを組み込んだ解析を進める方針である。

2) タンデムマス法による分析の標準化

内部精度管理用の非標識体混合キットを各検査施設の内部標準キットと混合して分析したデータを収集・解析した。多数のスクリーニング指標物質の測定値において想定以上に偏在が認められ、機器整備状況の良否を知る上で有力な調査法であることが示された。

3) 安定的な確定検査提供体制の整備

フェニルアラニン高値例の原因鑑別に必要な「プテリジン分析」と「DHPR 酵素活性測定」は大阪市立大学だけで実施されており、国立成育医療研究センターへ技術移転を行い、両検査を国内 2 施設で実施可能な体制を整えた。

4) マススクリーニング説明・同意書の統一、及び使用済み血液濾紙検体の利用に関する調査

新たな共用説明・同意書を全自治体に提供するスキームを構築し、本研究班員が監修した内容で、2019 年度から運用を開始した。採用自治体への提供部数は、年間出生数 86.4 万人の約 70%に当たる約 60 万部となった。使用済み血液濾紙検体の利用に関する記載は見送っている。

5) 中枢性甲状腺機能低下症スクリーニング指標設定の最適化に関する検討
山形県における新生児マススクリーニングデータを用いて、カットオフ値の変更が偽陽性者数へ与える影響を検討した。出生体重 2,500g でのカットオフ値の最適化が偽陽性率の低減に有効と考えられた。

2. 発見患者登録・追跡体制の構築：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

1) 2018 年度に発見された患者数の調査

中核的医師を対象に、各自治体で発見されたタンデムマス法によるスクリーニング患発見者数を調査した。集計時未回答の 4 自治体を除く 2018 年度出生の 814,230 新生児中 84 名の罹患児が確認された（頻度 1:10,052）。

2) 各自治体における新生児スクリーニングの現状と課題の調査

2018 年度に各自治体の「新生児スクリーニング連絡協議会を開催した」と回答したのは 47 都道府県中 39 自治体 (83%)、「代替の会議等」は 2 自治体 (4%) であった。6 自治体 (12%) は「連絡協議会がない、または開催されなかった」と回答したが、うち 2 自治体（東京・島根）は「次年度に連絡協議会を設置予定」と付記されていた。

3. 発見患者の経過・予後データの収集

1) 先行研究(山口班：平成 26～28 年度)登録患者コホートの継続調査

2014 年度から 3 年間に新生児マススクリーニングで発見され、患者追跡調査に登録された 175 例について追跡調査を行い、本年度は 151 例から回答が得られた。累積死亡 6 例、発達遅滞合併 22 例、フォロー途絶 13 例などの結果が得られた。

2) 「中核医師」を介する 2016～2017 年度発見患者の予後調査

2016 年度出生の患者 121 例中 70 例、2017 年度出生の患者 123 例中 66 例の情報が得られた。うち 30 例はフォロー中断例(治療不要の軽症例や通院途絶)であった。現状が判明している患者 108 例の内訳は、正常発達 98 例、軽度発達障害 8 例、死亡 2 例となった。

3) 脂肪酸代謝異常症の発見患者情報の集約

2017～2019 年度のマススクリーニングで発見され、本研究班員が診断に関わった脂肪酸代謝異常症 3 疾患 (CPT2 欠損症・VLCAD 欠損症・MCAD 欠損症) の患者数と、中核医師へのアンケート調査による 2017～2018 年度の発見患者数を比較した結果、確定検査を契機として患者情報を集約する手法の高い有用性が示された。

4) 脂肪酸代謝異常症例の予後調査

新生児マススクリーニングを契機として診断した MCAD 欠損症 75 例および VLCAD 欠損症 84 例の臨床経過に関するアンケート調査を行い、MCAD 欠損症 47 例/VLCAD 欠損症 50 例から回答が得られた。全例が生存中で、原疾患との因果関係が明らかな発達遅延例は見られず、新生児マススクリーニング発見例の予後は良好と評価された。

4. 新生児マススクリーニング対象疾患の費用対効果分析

- 1) ナショナルデータベースの診療レセプトデータに基づく対象疾患の疫学的評価
レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）を利用して、タンデムマス対象疾患の2010年度から2017年度までの罹患数・罹患率を算出した。比較的頻度の高い疾患として、フェニルケトン尿症 1/2.1万、プロピオン酸血症 1/3.5万、メチルマロン酸血症 1/4.7万、VLCAD欠損症 1/10.4万、MCAD欠損症 1/14.0万などの値が算出された。
- 2) ナショナルデータベースの診療レセプトデータに基づく費用対効果の評価
ガスリー法との比較によって、現行タンデムマス法の費用対効果を評価した結果、現行法の費用対効果が相対的に優れることが明らかになった。
- 3) マススクリーニング対象疾患患者のQOL調査
疾患別の費用対効果についても検討するため、先天代謝異常症のQOL調査を実施中である。（研究期間＝2021年3月末まで：35施設204例の回答が得られる予定）

5. 患者家族や医療関係者向けの情報提供

- 1) 診療ガイドライン改訂との連携
本研究で得られたCPT2欠損症をはじめとする疾患の知見を反映させた「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2019」（診断と治療社）が刊行された。
- 2) CPT2欠損症の患者・家族用資料リーフレット作成・配布
CPT2欠損症による急死の予防には、患者と主治医の双方で共通の認識をもつことが重要と考え、前年度の医療者用リーフレットに続いて、より具体的な対応を記載した患者家族向けのリーフレットを作成し、全国の医療機関へ送付するとともに、国立成育医療研究センターのウェブサイトに掲載した。

6. 新たな候補疾患の新生児マススクリーニングへの適合性の評価

- 1) 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
国内および諸外国での新規疾患スクリーニングの実施状況に関する情報を収集し、わが国は積極派（台湾・米国・豪州など）と慎重派（欧州諸国）との中間的な状況（＝個別の研究者が主導する小規模なパイロット研究レベル）と判明した。この情報を連携研究班「新生児マススクリーニング対象拡充の候補疾患を学術的観点から選定・評価するためのエビデンスに関する調査研究」（代表：但馬剛）に、各候補疾患を評価する参考情報として提供した。
- 2) 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新生児マススクリーニング導入に向けて、スクリーニング陽性患者の迅速かつ正確な診断体制を岐阜大学医学部附属病院に確立し、全国のスクリーニング施設との連携支援体制の構築について、具体的なプランを策定した。

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
（山形大学医学部附属病院小児科 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）
新宅 治夫
（大阪市立大学大学院医学研究科 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）
下澤 伸行（岐阜大学高等研究院
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）
長崎 啓佑（新潟大学大学院小児科学 准教授）
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）
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）
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）
香川 礼子（広島大学病院小児科 医科診療医）
宇都宮 朱里
（広島大学大学院小児科学 大学院生）
佐倉 文祥
（広島大学大学院小児科学 大学院生）

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

1) タンデムマス法による分析の標準化

検査施設の分析機器条件の実態を評価するため、精度管理事業構成員より提供された native 体含有“溶液キャリブレーション”と、各施設で使用されている内部標準キット液（*国内では4社の製品が使用されている）を混和し、混和液を通常のスクリーニング検査と同じ「フローインジェクション法」で分析するよう全国の検査施設に依頼し、内部標準体/native 体比を求めて比較した。

2) 検査指標と基準値設定の標準化

スクリーニング実施 20 施設の 2017 年度初回検査データについて、メープルシロップ尿症・メチルマロン酸/プロピオン酸血症・グルタル酸血症 1 型・VLCAD 欠損症の現行カットオフと、99.9 パーセントイル・ROC スコア・多重ロジスティック回帰スコアをカットオフとした場合の偽陽性率と偽陰性率を比較し、その有用性を検証した。

3) 安定的な確定検査提供体制の整備

大阪市立大学小児科が実施している「プテリジン分析」と「DHPR 活性測定」について、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へ技術供与を行った。

4) マススクリーニング説明・同意書の統一、及び使用済み血液濾紙検体の利用に関する調査

本研究班員が関与している「一般財団法人健やか親子支援協会」が、新たな共用説明・同意書を全自治体に提供するスキームを構築したことから、本研究班員が監修して作成した。

5) 中枢性甲状腺機能低下症スクリーニング指標設定の最適化に関する検討

山形県のマススクリーニングデータを出生体重別に層別化し、FT₄ カットオフ値を 0.6 ~1.0 ng/dL に設定し、診断名の情報よりそれぞれ感度、特異度、偽陽性、偽陰性、陽性的中率、陰性的中率を算出した。

2. 発見患者登録・追跡体制の構築：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

1) 2018 年度に発見された患者数の調査

2) 各自治体における新生児スクリーニングの現状と課題の調査

47 都道府県の所管部門および、地域のマススクリーニングで中心的な役割を担う「中核医師」に対して、郵送によるアンケート調査を行なった。

3. 発見患者の経過・予後データの収集

1) 先行研究(山口班：平成 26~28 年度)登録患者コホートの継続調査

2014~2016 年度に登録された患者 184 例のうち、前年度までの死亡例あるいはフォロー中止/途絶例を除いた 148 例について、担当医へ追跡調査表を送付した。

2) 「中核医師」を介する 2016~2017 年度発見患者の予後調査

中核医師に対する従前の調査で把握されていた患者(2016 年度 121 例, 2017 年度 123 例)の経過について、郵送によるアンケート調査を行なった。

3) 脂肪酸代謝異常症の発見患者情報の集約

前年度に引き続き、本研究班員の共同研究として実施している、CPT2 欠損症・VLCAD 欠損症・MCAD 欠損症の確定検査を契機とする症例情報の集積を進めた。

4) 脂肪酸代謝異常症例の予後調査

1997 年 4 月から 2019 年 12 月までの期間に新生児マススクリーニングを契機として診断した MCAD 欠損症 75 例・VLCAD 欠損症 84 例の臨床経過について、担当医への郵送によるアンケート調査を行なった。

4. 新生児マススクリーニング対象疾患の費用対効果分析

1) ナショナルデータベースの診療レセプトデータに基づく対象疾患の疫学的評価

2010～2017 年度出生児の情報を用いて、各対象疾患の傷病名を 3 回以上有する児数を、人口動態統計による出生数で除して、各年度の罹患率を算出した。得られた罹患数・罹患率を、同期間における厚生労働省の先天性代謝異常等検査実施状況の発見患者数・罹患率と比較した。

2) ナショナルデータベースの診療レセプトデータに基づく費用対効果の評価

タンデムマス法による新生児マススクリーニングの費用対効果について、以下のような枠組みで検討した。

- ・ 評価対象＝タンデムマス法による新生児マススクリーニング
- ・ 比較対象技術＝ガスリー法
- ・ 分析の立場＝保険医療費支払い者
- ・ 対象集団＝新生児，分析期間＝一生涯
- ・ 分析手法＝費用効用分析
- ・ アウトカム指標＝質調整生存年 (Quality adjusted life years: QALY)
(国内患者の具体的な QALY データはないため、先行研究の体系的レビューで取得)
- ・ 分析モデル
＝判断樹モデルおよびマルコフモデル
- ・ 医療費データ＝ナショナルデータベースの診療レセプトデータ

3) マススクリーニング対象疾患患者 QOL 調査

課題名「先天性代謝異常症患者を対象とした健康関連 QOL 調査(略称: IEM-QOL)」として研究計画を策定した(目標症例数: 8 歳以上の小児 250 例および保護者/成人 50 例)。調査に関する事務局業務を、公益財団法人パ

ブリックヘルスリサーチセンター先端生命医科学研究所ヘルスアウトカムリサーチ支援事業 (CSP-HOR) 事務局に委託し、調査へ参加可能な医療機関を募集した。

5. 患者家族や医療関係者向けの情報提供

- 1) 診療ガイドライン改訂との連携
- 2) CPT2 欠損症の患者・家族用資料リーフレット作成・配布

連携研究班 (厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「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) での改訂作業で、本研究班員 (小林・山田・坊) が脂肪酸代謝異常症を担当し、本研究班で得られた知見を反映させた。

CPT2 欠損症については、ガイドライン内容に準拠しつつ、患者会の意見も求めながら、患者・家族に急性発症予防の重要性を喚起する資料リーフレットを作成した。

6. 新たな候補疾患の新生児マススクリーニングへの適合性の評価

- 1) 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

前年度に収集した国内試験研究の現状に関する知見を、連携研究班「新生児マススクリーニング対象拡充の候補疾患を学術的観点から選定・評価するためのエビデンスに関する調査研究」(代表: 但馬剛) に、参考情報として提供した。

- 2) 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

スクリーニング陽性患者の迅速かつ正確な診断体制を構築するため、岐阜大学医学部附属病院の事業化を検討した。

(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した。

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

1) タンデムマス法による分析の標準化

4社の内部標準キット液のいずれについても、IS/native 体比は 1 ± 0.2 の範囲を超えて広く分布し、特定の施設のみが特に大きくずれるわけではなかった(P20, 図1)。このことから、フローインジェクション法を用いると、液体キャリブレーションを使用したとしてもタンデムマス分析の標準化は困難と判断された。

2) 検査指標と基準値設定の標準化

現行カットオフと99.9パーセンタイル値では、偽陽性は少ないが偽陰性が増加する傾向となった。多重ロジスティック回帰スコアとROCスコアでは逆に、偽陰性は減少するが偽陽性が増大する傾向となった(P25-27, 図1-5)。全体的な評価としては、99.9パーセンタイル値が偽陽性・偽陰性率の施設間差を軽減できる可能性が示唆され、カットオフ値変更の候補として有用と考えられた。

3) 安定的な確定検査提供体制の整備

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にて、プテリジン分析系とDHPR活性測定系を確立した(P30, 図1-2)。

4) マススクリーニング説明・同意書の統一、及び使用済み血液濾紙検体の利用に関する調査

新しい共用説明・同意書が採用された自治体への提供部数は、年間出生数86.4万人の約70%に当たる約60万部となった。使用済み血液濾紙検体の利用については、自治体間で意向の相違が大きく、記載は尚早と判断された。

5) 中枢性甲状腺機能低下症スクリーニング指標設定の最適化に関する検討

データを解析した新生児35,060人(うち8.6%が低出生体重児)に対するfree T4のカットオフは1.0ng/dLで、これによって3例が中枢性甲状腺機能低下症と診断される一方、394例の偽陽性が生じていた。

カットオフを出生体重2,500g以上では0.8ng/dL、2,500g未満では0.7ng/dLに設定すると、偽陽性が最も減少する(106例=73%減)という結果が得られた。

2. 発見患者登録・追跡体制の構築：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

1) 2018年度に発見された患者数の調査

集計時点で未回答の4自治体を除く2018年度出生の814,230新生児中81名の罹患児が確認された(頻度1:10,052)(P51, 表3)。

2) 各自治体における新生児スクリーニングの現状と課題の調査

2018年度に「新生児スクリーニング連絡協議会を開催した」と回答したのは、47都道府県中39自治体(83%)、「代替の会議等」は2自治体(4%)であった。6自治体(12%)は「連絡協議会がない、または開催されなかった」と回答したが、うち2自治体(東京・島根)は「次年度に連絡協議会を設置予定」と付記されていた(P51, 表1)。

タンデムマス法によるスクリーニングの運用については「おおむね順調」という回答が多数を占めた(行政担当者83%; 中核医師95%)。課題として「診断の確認体制」「患者追跡体制」「一次対象疾患以外の疾患の取り扱いルール」「VLCAD欠損症の偽陽性例の偏り(特定の産科医療機関に集中)」などが挙げられた。

3. 発見患者の経過・予後データの収集

1) 先行研究(山口班:平成26~28年度)登録患者コホートの継続調査

対象148例中106例(71.6%)の回答が得られた。発達に何らかの問題を指摘された症例は、累計21例となった(P49, 表)。新たな死亡例の報告はなく、これまでの累計6例のままであった。フォロー途絶は3例増えて累計16例となった。2例は受診途絶(MCAD欠損症・CPT1欠損症)、1例は主治医判断による終了(軽症型プロピオン酸血症)であった。

2) 「中核医師」を介する2016~2017年度発見患者の予後調査

<2016年度の発見患者(121例)>

70例の情報が得られた。3歳時点の状況が判明した65例の内訳は、正常発達60例、

軽度発達遅滞4例、死亡1例であった。15例はフォロー中断となっていた(P53, 表6)。

<2017年度の発見患者(123例)>

66例の情報が得られた。2歳時点の状況が判明した43例の内訳は、正常発達38例、軽度発達遅滞4例、死亡1例であった。15例はフォロー中断となっていた。

両年度とも、フォロー中断の理由は、「軽症で治療不要」「通院途絶」などであった。

3) 脂肪酸代謝異常症の発見患者情報の集約

2017~2019年度のマススクリーニングで発見され、本研究班員が診断に関わった患者数は、CPT2欠損症(2017:1→2018:5→2019:4)、VLCAD欠損症(13→10→16)、MCAD欠損症(9→6→6)となった(P35, 図1-3)。これに対して、2017~2018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(2017:2→2018:3)、VLCAD欠損症(16→9)、MCAD欠損症(18→2)という結果であった(P51, 表3)。

4) 脂肪酸代謝異常症例の予後調査

フォローアップ期間の中央値(範囲)は、MCAD 40.5ヵ月(0~135ヵ月)、VLCAD 29.5ヵ月(0~168ヵ月)であった。低血糖はMCAD 5例、VLCAD 1例、血清CK値上昇はMCAD 1例、VLCAD 6例で観察されていた。精神発達遅滞はMCAD 3例、VLCAD 1例で指摘されていたが、いずれも急性症状歴はなく、原疾患との因果関係は不明であった。死亡例の回答はない(P44, 表1)。

4. 新生児マススクリーニング対象疾患の費用対効果分析

1) ナショナルデータベースの診療レセプトデータに基づく対象疾患の疫学的評価

2010～2017年度の全国における年平均罹患数(率)は、フェニルケトン尿症が最多で 47.6 (1/21, 317)、次いでプロピオン酸血症 28.9 (1/35, 160)、メチルマロン酸血症 21.8 (1/46, 677)の順であった。その他の疾患の罹患数は年平均10例未満であり罹患率は1:100, 000を下回った。厚生労働省が集計した「先天性代謝異常等検査実施状況」より算出された罹患率と今回の結果を比較すると、全般にナショナルデータベースから算出された罹患率が高くなる傾向が見られた(P59, 表2)。

2) ナショナルデータベースの診療レセプトデータに基づく費用対効果の評価

期待費用は、タンデムマス法 8, 327, 347円、ガスリー法は 8, 324, 602円であった。QALY はタンデムマス法 37. 24880、ガスリー法 37. 24792であった。増分費用効果比(ICER)は 3, 110, 219円/QALYとなった。費用対効果の改善を判断する目安は、ICER 500万～600万円/QALY 以下と報告されており、タンデムマス法はガスリー法に比較して費用対効果に優れると評価された。

3) マスクリーニング対象疾患患者QOL調査

2020年4月末時点で、37施設から研究参加の回答が得られ、登録可能症例数は244例、登録数44組(小児 20, 成人 24)となっている。今後、2021年3月末まで調査票の回収を続けた上で、集計・分析を行う予定である。

5. 患者家族や医療関係者向けの情報提供

1) 診療ガイドライン改訂との連携

日本先天代謝異常学会(編)「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2019」(診断と治療社)が2019年9月に刊行された。

2) CPT2 欠損症の患者・家族用資料リーフレット作成・配布

A4フルカラー印刷のリーフレット(P38-43)を作成し、全国の主な精査医療機関とマススクリーニング検査機関へ配布した。PDF版と、内容を補完するためのQ&A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にPDF版を掲載した。

(<http://nrichd.ncchd.go.jp/massscreening/original/mainpage.html>)

6. 新たな候補疾患の新生児マススクリーニングへの適合性の評価

1) 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

連携するAMED研究班で取り組んだ、新規対象候補疾患のマススクリーニング適合性評価の議論に、本研究班の調査で得られた情報を提供して議論を進め、原発性免疫不全症をはじめとする数疾患については早急な国内導入が望ましいとする提言が取りまとめられた。

2) 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

2019年1月から12月までの1年間に、副腎白質ジストロフィー30例(大脳型8, AMN6, 小脳脳幹型1, アジソン型1, 女性保因者12, 発症前2)、Zellweger症候群1例、二頭酵素欠損症1例、PEX遺伝子異常非典型例1例を診断した。

2019年9月からは、岐阜大学医学部附属病院検査部に難病検査部門を設置し、検査部内での精度管理に基づく、保険診療による極長鎖脂肪酸検査を開始した。当初3か月間だけで、院内症例をはじめ全国医療機関の小児科・神経内科・遺伝子診療部等から、約50件の解析を受託した。

D. 考察

現行の新生児マススクリーニングを疫学的・医療経済学的に検討して、公的事業としての効果・有用性を評価するためには、高精度かつ均質な検査の提供と、陽性例の精査結果および罹患確定例の臨床経過などの情報集約が不可欠である。しかし、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・行政担当者いず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。これに個人情報保護に関する規制の強化が加わり、正確な事業評価を実現するための基礎条件を整えるには、長期に亘る粘り強い取り組みが不可欠である。

このような制約下、本研究での取り組みは、(1)スクリーニング検査および付随する手続き等の標準化や、患者情報集約のための仕組みづくりなど、事業評価のための基礎条件整備に関するものと、(2)現状で収集可能な具体的なデータの提示に関するものに大別できる。

(1)としては、

- (a) タンデムマス分析/指標の基準値設定の標準化
- (b) 確定検査の安定的な提供体制確保
- (c) 説明同意手続きの標準化

(d) 各自治体の連絡協議会と中核医師を介する発見患者情報の集約システムの構築などが挙げられる。

- (a) タンデムマス分析/指標の基準値設定の標準化

タンデムマス法は高度な精密機器分析で、取り扱う技術者の熟練を要する上に、分析機器・内部標準試薬キットとも複数のメーカーの製品が、各自治体の検査施設ごとに様々な組み合わせで使用されている。国内全域で均質な検査の提供を担保するには、精度管理の方法論を確立した上で、個々の施設で異なる分析条件の影響を打ち消すことのできる指標・基準値を設定することが必要となる。

本研究では、CPT2欠損症スクリーニングの実現に際して、各検査施設の新生児検体の測定値分布に基づくパーセンタイル値でのカットオフ設定を、国内の対象疾患では初めて採用した。この経験から、他の対象疾患についても昨年度、パーセンタイル値でのカットオフ設定を検討し、感度・特異度の改善が見込まれる数疾患をピックアップしていた。これらの疾患の指標について、今年度は、測定値分布に各種の統計学的処理を加えることで、より優れたカットオフ設定が可能になるか比較したが、いずれも一長一短が見られる結果に留まった。

タンデムマス法によるマススクリーニングのカットオフ設定の最適化は、世界的にも未解決の課題であり、継続的な研究が不可欠である。

- (b) 確定検査の安定的な提供体制確保

新生児マススクリーニング対象疾患の確定検査には、特殊な生化学分析や各種の酵素活性測定など、健康保険収載外の検査が少なからず必要とされ、それらは少数の専門家による研究的検査として維持されている。今年度、

本研究で技術移転を行ったプテリジン分析・DHPR 活性測定は、フェニルアラニン陽性例のうち、食事療法では重篤な神経症状の発症を防止できない「異型高フェニルアラニン血症＝テトラヒドロビオプテリン欠損症」の鑑別に必須の検査である。この疾患は、生後1か月以内に薬物療法を開始する必要があるため、検査の遅れは許されず、その安定的な提供は新生児マススクリーニングにとって極めて重要な意味を持つ。

同様な状況にある他の研究的検査についても、最低限の担保として、同一検査を複数の施設で実施できる体制づくりを進めつつ、長期的には何らかの形での事業化を考える必要がある。

(c) 説明同意手続きの標準化

(d) 各自治体の連絡協議会と中核医師を介する発見患者情報の集約システムの構築

発見患者情報を集約する上で、個人情報保護のための規制方針には、自治体間でかなりの温度差がある。これを回避するため、精査以降の医療レベルで情報を収集するべく、各自治体の「中核医師」を対象に調査を行う仕組みづくりを進めてきた。中核医師が参集する「全国ネットワーク会議」も今年度で3回目の開催となり、この仕組みが定着しつつあるが、中核医師を「選定していない」とする自治体や、「指定しているが公表できない」などの回答も、一部の自治体からは寄せられている。自治体の枠を超えた情報共有の意義について、今後も理解を求め続けていく必要がある。また、これまでは連携研究である日本公衆衛生協会補助事業の研究費を財源としてきたが、今後の長期的継続には事業化が不可欠であり、マススクリーニングの精度管理事業に組み込むことを検討したい。

(2) 現状で収集可能な具体的データの提示と

しては、以下の(e) (f)が主な取り組みである。

(e) すでに集約されている患者の予後調査

今年度の本研究では、対象疾患全般に関する予後調査として、先行研究（山口班）で登録した患者への継続調査と、中核医師を介して把握した2016～2017年度出生患者に関する調査を行った。これらとは別に、本研究班員が国内症例の相当部分を診断していると考えられる脂肪酸代謝異常症3疾患について、確定検査を契機に集約した患者の予後調査も実施した。いずれの調査でも、生命予後・発達予後は共に全般的に良好であり、現行マススクリーニングの有用性を支持する結果が得られた。

(f) ナショナルデータベースを利用した疫学的・医療経済学的評価

対象疾患に投入されている医療費について検討する方法として、本研究ではナショナルデータベースの診療レセプト情報を利用した。対象疾患全体を一括した評価として、タンデムマス法の採用がガスリー法との比較で費用対効果に優れるという結果が得られたが、

- ・ 保険病名が付されていても、真の患者のレセプトか否かは不明確
- ・ マススクリーニング実績に比べて「患者」の頻度が全般的に高い傾向

など、手法上の限界による課題も明らかとなった。また、国内患者のQOLについては、参考となるデータが皆無であり、着手済みのQOL 調査を継続して、より正確な事業評価につなげたい。

E. 結論

新生児マススクリーニングの正確な事業評価には、高精度かつ均質な検査の提供、正確な

診断、患者情報の集約と予後追跡、医療費に関する情報収集などを、可能な限り連携させることが必要となるが、その実現には、自治体事業として細分化された運営と、個人情報保護のための規制が、大きなハードルとなっている。研究サイドで可能な技術面での向上を進めつつ、患者情報を集約する必要性・意義について、各自治体の理解を得るための働きかけを、粘り強く続ける必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 但馬剛：タンデムマススクリーニングの対象疾患に新たに加わったカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-2欠損症. 日本小児科学会雑誌, 123 (4) 711-722, 2019.
- 2) 香川礼子, 但馬剛, 前田堂子, 原圭一, 西村裕, 吉井千代子, 重松陽介：コバラミン代謝障害によるメチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症関連疾患群のスクリーニング指標に関する検討. 日本マススクリーニング学会誌, 29 (1) 51-56, 2019.
- 3) 但馬剛：プロピオン酸血症. 日本医師会雑誌 148, 特別号(1) 指定難病ペディア 2019, 279 2019.
- 4) 原圭一, 但馬剛, 南花枝, 吉井千代子, 濱崎考史, 新宅治夫：経過観察中に BH4療法を開始した軽症高フェニルアラニン血症の一例. 日本マススクリーニング学会誌, 29 (3) 257-262, 2019.
- 5) 但馬剛：新生児スクリーニングの疫学的評価. 日本マススクリーニング学会誌, 29 (3) 298-300, 2019.
- 6) Yamada K, Matsubara K, Matsubara, Watanabe A, Kawakami S, Ochi F, Kuwabara K, Mushimoto Y, Kobayashi H,

Hasegawa Y, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T: Clinical course in a patient with myopathic VLCAD deficiency during pregnancy with an affected baby. JIMD Rep, 49 (1) 17-20, 2019.

- 7) Ishige M, Fuchigami T, Furukawa M, Kobayashi H, Fujiki R, Ogawa E, Ishige N, Sasai H, Fukao T, Hashimoto K, Inamo Y, Morioka I: Primary carnitine deficiency with severe acute hepatitis following rotavirus gastroenteritis. J Infect Chemother, 25 (11) 913-916, 2019.
- 8) Yamada K, Osawa Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T: Serum C14:1/C12:1 ratio is a useful marker for differentiating affected patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency from heterozygous carriers. Mol Genet Metab Rep, 21: 100535, 2019.
- 9) 小林弘典. 新生児マススクリーニングの異常—精密検査をすすめるうえで知っておくべきこと—. 小児科臨床 72, 1085-1089, 2019
- 10) 小林弘典, 大澤好充. 質量分析を用いた新生児マススクリーニング. 臨床検査 64(3)280-285, 2020
- 11) Oguni T, Tomatsu S, Tanaka M, Orii K, Fukao T, Watanabe J, Fukuda S, Notsu Y, Vu DC, Can TBN, Nagai A, Yamaguchi S, Taketani T, Gelb MH, Kobayashi H. Validation of Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry-Based 5-Plex Assay for Mucopolysaccharidoses. Int J Mol Sci. 21(6), 2020
- 12) Langan TJ, Jalal K, Barczykowski

- AL, Carter RL, Stapleton M, Orii K, Fukao T, Kobayashi H, Yamaguchi S, Tomatsu S. Development of a newborn screening tool for mucopolysaccharidosis type I based on bivariate normal limits: Using glycosaminoglycan and alpha-L-iduronidase determinations on dried blood spots to predict symptoms. *JIMD Rep.* 52(1)23-42, 2020.
- 13) 山口清次(編) : よくわかる新生児マスキリーニングガイドブック. 診断と治療社, 東京, 2019年11月.
- 14) 山口清次 : 自治体事業として行われている「新生児マスキリーニング」の全国ネットワーク化. 公衆衛生情報, 49(6) : 10-12, 2019.
- 15) Shigematsu Y, Yuasa M, Hata I, Nakajima H, Tajima G, Ishige N, Fukao T, Maeda Y: 2-Methylacetylacetylcarntine in blood of bete-ketothiolase deficiency and HSD10 disease. *Med Mass Spectr*, 3(1) : 43-47, 2019.
- 16) Kato K, Maemura R, Wakamatsu M, Yamamori A, Hamada M, Kataoka S, et al.: Allogeneic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for patients with adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab Rep*, 18: 1-6, 2019.
- 17) Sakurai K, Ohashi T, Shimozawa N, Seo JH, Okuyama T, Ida H: Characteristics of Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy and concerns of their families from the 1st registry system. *Brain Dev*, 41: 50-56, 2019.
- 18) Takashima S, Saitsu H, Shimozawa N: Expanding the concept of peroxisomal diseases and efficient diagnostic system in Japan. *J Hum Genet*, 64: 145-152, 2019.
- 19) Zaabi NA, Kendi A, Al-Jasmi F, Takashima S, Shimozawa N, Al-Dirbashi OY: Atypical PEX16 peroxisome biogenesis disorder with mild biochemical disruptions and long survival. *Brain Dev*, 41: 57-65, 2019.
- 20) Matsuo M., Akutsu T., Kanazawa N., Shimozawa N: Infantile Refsum disease associated with Hypobetalipoproteinemia. *J Pediatr Neurol*, 17: 210-212, 2020.
- 21) Matsuda Y, Morino H, Miyamoto R, Kurashige T, Kume K, Mizuno N, Kanaya Y, Tada Y, Ohsawa R, Yokota K, Shimozawa N, Maruyama H, Kawakami H: Biallelic mutation of HSD17B4 induces middle age-onset spinocerebellar ataxia. *Neurol Genet*, 16: e396, 2020.
- 22) Tanaka H, Amano N, Tanaka K, Katsuki T, Adachi T, Shimozawa N, et al.: A 29-year-old patient with adrenoleukodystrophy presenting with Addison's disease. *Endocr J*, EJ19-0576, 2020.
- 23) Hama K, Fujiwara Y, Takashima S, Hayashi Y, Yamashita A, Shimozawa N, Yokoyama K: Hexacosenoyl-CoA is the most abundant very long-chain acyl-CoA in ATP-binding cassette transporter D1-deficient cells. *J Lipid Res*, 61: 523-536, 2020.
- 24) 下澤伸行 : 副腎白質ジストロフィーマスキリーニング国内導入に向けての現状と課題と提案. *日本マスキリーニング学会誌*, 29: 245-248, 2019.
- 25) 下澤伸行 : ペルオキシソーム病(副腎白質ジストロフィーを除く). *日本医師会雑*

- 誌 148, 特別号(1) 指定難病ペディア
2019: 286, 2019.
- 26) Imanaka T, Shimozawa N (ed):
Peroxisomes: Biogenesis, Function, and
Role in Human Disease. Springer, Berlin,
2020.
- 27) 下澤伸行, 他(編): 副腎白質ジストロ
フィー (ALD) 診療ガイドライン 2019. 診
断と治療社, 東京, 2019.
- 28) 下澤伸行: 副腎白質ジストロフィー・ペ
ルオキシソーム病と遺伝カウンセリング.
中村公俊, 佐村修(編), 遺伝子医学 MOOK
別冊「最新小児・周産期遺伝医学研究と
遺伝カウンセリング」, メディカルドウ,
大阪, 195-200, 2019.
2. 学会発表
- 1) 但馬剛: マスクリーニング対象疾患の
診断・治療の最近の話題. 第122回日本
小児科学会学術集会モーニング教育セ
ミナー1「はやくぼくをみつけて～早期
スクリーニングの重要性」, 金沢市,
2019. 4. 20
- 2) 但馬剛: 先天代謝異常症の新生児マス
クリーニング: 「ガスリー」から「タン
デムマス」、さらに先へ. 第10回北海道
先天代謝異常症研究会, 札幌市,
2019. 7. 6
- 3) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R,
Utsunomiya A, Okada S, Yuasa M, Hata
I, Shigematsu Y, Yamaguchi S: Neonatal
screening for carnitine
palmitoyltransferase II deficiency in
Japan using (C16 + C18:1)/C2 and
C14/C3. International Society for
Neonatal Screening (ISNS) 10th
International Symposium / 11th Asia
Pacific Regional Meeting, Hangzhou,
China, Sep 19-22, 2019.
- 4) Tajima G, Maeda Y, Fukao T: Clinical,
biochemical and genetic pictures of
propionic acidemia patients detected
by neonatal screening in Japan.
International Society for Neonatal
Screening (ISNS) 10th International
Symposium / 11th Asia Pacific Regional
Meeting, Hangzhou, China, Sep 19-22,
2019.
- 5) Hara K, Okada S, Aisaki J, Tajima G:
Screening of MCAD deficiency in Japan:
18-years' experience of enzymatic and
genetic evaluation. International
Society for Neonatal Screening (ISNS)
10th International Symposium / 11th
Asia Pacific Regional Meeting,
Hangzhou, China, Sep 19-22, 2019.
- 6) Shigematsu Y, Yuasa M, Sugisaka K,
Hata I, Tajima G: A simple diagnostic
test for
carnitine-palmitoyltransferase I
deficiency using tandem mass
spectrometer. International Society
for Neonatal Screening (ISNS) 10th
International Symposium / 11th Asia
Pacific Regional Meeting, Hangzhou,
China, Sep 19-22, 2019.
- 7) 但馬剛: 先天代謝異常症の新生児マス
クリーニング: 「ガスリー」から「タン
デムマス」、さらに先へ. 第14回香川先
天代謝異常症研究会, 高松市,
2019. 10. 11
- 8) 宇都宮朱里, 香川礼子, 原圭一, 岡田賢,
西村裕, 吉井千代子, 前田堂子, 但馬
剛: 広島県におけるメチルマロン酸血
症・ホモシスチン尿症関連疾患群の新生
児マススクリーニング試験研究. 第61
回日本先天代謝異常学会, 秋田市,
2019. 10. 26

- 9) 但馬剛, 前田堂子, 吉井千代子, 香川礼子, 宇都宮朱里, 原圭一, 岡田賢, 西村裕: A pilot study on newborn screening for inborn errors of cobalamin metabolism in Hiroshima. 日本人類遺伝学会第 64 回大会, 長崎市, 2019. 11. 8
- 10) 香川礼子, 但馬剛, 前田堂子, 吉井千代子, 宇都宮朱里, 原圭一, 西村裕, 重松陽介: 広島県におけるメチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症関連疾患群の新生児マススクリーニング試験研究. 第 46 回日本マススクリーニング学会学術集会, 那覇市, 2019. 11. 22
- 11) 笹井英雄, 伊藤哲哉, 但馬剛, 中村公俊, 濱崎考史, 深尾敏幸, 松本英樹, 吾郷 耕彦, 細川淳一, 藤木亮次, 小原收, 原圭一, 中島葉子, 小林正久, 市野井那津子, 坂本修, 城戸淳, 松本志郎, 小林弘典, 長谷川有紀: 新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネル解析5年間のまとめ. 第46回日本マススクリーニング学会学術集会, 那覇市, 2019. 11. 22
- 12) 但馬剛: 先天代謝異常症の新生児マススクリーニング: 「ガスリー」から「タンデムマス」、さらにその先へ. 第 68 回広島新生児研究会, 広島市, 2019. 12. 14
- 13) 但馬剛: 先天代謝異常症の新生児マススクリーニング: 「ガスリー」から「タンデムマス」、さらにその先へ. 第 8 回山口県新生児研究会, 山口市, 2020. 2. 13
- 14) 重松陽介, 湯浅光織: 脂肪酸酸化異常症患者末梢単核細胞を用いた代謝トレーサー研究. 第 44 回日本医用マススペクトル学会年会. 名古屋市. 2019. 9. 12-13
- 15) Shigematsu Y, Yuasa M, Sugihara K, Ikue Hata, Tajima G: A Simple Diagnostic test for carnitine palmitoyltransferase I deficiency using tandem mass spectrometer. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, Sep 19-22, 2019.
- 16) 小林弘典, 福士勝, 山田健治, 長谷川有紀, 大澤好充, 山口清次, 竹谷健: オロト酸測定を追加した OTC 欠損症のタンデムマス・スクリーニングパイロット研究. 第 122 回日本小児科学会学術集会 金沢, 2019 年 4 月 (2019. 4. 19-21 会頭 谷内江昭宏)
- 17) 山口清次: 早く見つけて生涯予防: マススクリーニングの拡大に向けて. 第 122 回日本小児科学会学術集会 金沢, 2019 年 4 月 (2019. 4. 19-21 会頭 谷内江昭宏)
- 18) 三浦真理子, 福井香織, 田代恭子, 渡邊順子, 山下裕史朗. 当院を受診し診断に至ったシトリン欠損症 25 例の診断契機に関する検討. 第 122 回日本小児科学会学術集会 2019. 4. 19-21 (金沢)
- 19) 山田健治, 大澤好充, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健. VLCAD 欠損症の診断指標の検討: ろ紙血および血清の C14:1、C14:1/C2 比、C14:1/C12:1 比、C14:1/C16 比の比較. 第 61 回日本先天代謝異常学会総会. 秋田、2019 年 10 月 (2019. 10. 24-26, 会長 高橋勉)
- 20) 山口清次, 柴田直昭, 長谷川有紀, 小林弘典, 山田健治, 大澤好充, 福田誠司, 竹谷健: タンデムマス・スクリーニング対象疾患のアジア諸国における多様性. 第 61 回日本先天代謝異常学会総会. 秋田、2019 年 10 月 (2019. 10. 24-26, 会長 高橋勉)
- 21) 笹井英雄, 中島葉子, 伊藤哲哉, 小林

- 弘典, 長谷川有紀, 小林正久, 但馬剛, 中村公俊, 濱崎考史, 深尾敏幸: 新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症に対する遺伝子パネル解析の 5 年間のまとめ. 第 61 回日本先天代謝異常学会総会, 秋田, 2019 年 10 月 (2019. 10. 24-26, 会長 高橋勉)
- 22) 大澤好充, 小林弘典, 原圭一, 山田健治, 長谷川有紀, 相崎潤子, 重松陽介, 但馬剛, 山口清次, 竹谷健: タンデムマス・スクリーニング導入前後における VLCAD 欠損症患者の遺伝子型に関する検討. 第 61 回日本先天代謝異常学会総会, 秋田, 2019 年 10 月 (2019. 10. 24-26, 会長 高橋勉)
- 23) 小林弘典, 大澤好充, 原圭一, 山田健治, 長谷川有紀, 相崎潤子, 重松陽介, 但馬剛, 山口清次, 竹谷健: VLCAD 欠損症患者の遺伝子型はタンデムマス・スクリーニング導入前後で変化している. 第 46 回日本マススクリーニング学会. 沖縄, 2019 年 11 月 (2019. 11. 22-23, 会頭 知念安紹)
- 24) 大澤好充, 小林弘典, 野津吉友, 大國翼, 山田健治, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: 検量線を用いた新しい血清アシルカルニチン分析法による NBS 精密検査での脂肪酸代謝異常症の基準値に関する検討. 第 46 回日本マススクリーニング学会. 沖縄, 2019 年 11 月 (2019. 11. 22-23, 会頭 知念安紹)
- 25) 小野貴子, 山本若葉, 松澤悠, 竹内浩一, 戸塚実, 福士勝, 但馬剛, 小林弘典: 長野県におけるオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症パイロットスクリーニングの実施状況. 第 46 回日本マススクリーニング学会. 沖縄, 2019 年 11 月 (2019. 11. 22-23, 会頭 知念安紹)
- 26) Konomura K, et al. COST-UTILITY ANALYSIS OF NEWBORN SCREENING PROGRAM BY TANDEM MASS SPECTROMETRY IN JAPAN; ISPOR Europe; 2019 Nov; Copenhagen, Denmark. PIH24
- 27) 山口清次: 早く見つけて障害予防: マスクリーニングの拡大に向けて. 第 122 回日本小児科学会学術集会モーニング教育セミナー 1 「はやくぼくをみつけて~早期スクリーニングの重要性」 金沢, 2019. 4. 20
- 28) Yamaguchi S, Shibata N, Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Ohsawa Y, Fukuda S, Taketani T: Diversity of disease spectrum of the MS/MS screening targets in Asia. 第 61 回日本先天代謝異常学会アジアセッション, 秋田市, 2019. 10. 25
- 29) 山口清次: 新生児マススクリーニングのこれまでとこれから. 第 46 回日本マススクリーニング学会特別講演. 那覇市, 2019. 11. 21
- 30) Yamaguchi S: Newborn Screening Support System of Japan: Role of the Government and Japanese Society of Neonatal Screening (JSNS). 5th Korean Congress of Neonatal Screening, Seoul, 2019. 4. 5-6
- 31) Yamaguchi S: Global trend of neonatal screening (NBS) for metabolic disorders. 1st Mongolian Congress of Neonatal Screening, Ulaanbaatar, 2019. 5. 10-11
- 32) Yamaguchi S: Diversity in disease spectrum of organic acidemia and fatty acid oxidation defect in ASIA. Pediatric Scientific Conference of National Children's Hospital, Hanoi, 2019. 7. 11-12
- 33) Yamaguchi S: Fatty Acid Oxidation

Disorder: Changes of clinical presentation with age. The Life Course of Inherited Metabolic Disease, Hong Kong, 2019.11.7-9

- 34) 高島茂雄, 豊吉佳代子, 大場亜希子, 下澤伸行: 網羅的脂肪酸測定法を用いたペルオキシソーム病病因脂肪酸の探索. 第 61 回日本先天代謝異常学会総会, 秋田市, 2019.10.24-26
- 35) 下澤伸行: 副腎白質ジストロフィーマスキング国内導入に向けての現状と課題、及び国内導入に向けての取り組み. 第 46 回日本マスキング学会学術集会, ワークショップ「新規対象疾患のパイロット研究の現状と課題」, 那覇市, 2019.11.23

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当事項なし。