

分担研究課題名：新生児スクリーニングの全国ネットワーク化に関する研究

分担研究者： 山口 清次 (島根大学医学部医学科 特任教授)

研究要旨

わが国の新生児マススクリーニング (NBS) は 2001 年以降は自治体事業となり、2014 年からタンデムマス法 (TMS) が導入されて対象疾患は 20 疾患に拡大したが、個々の疾患の頻度は低く、自治体単独で NBS 事業評価、情報収集、質向上を図ることは容易ではない。そこで自治体の壁を越えた全国ネットワーク化を図るために、各地域の患者数の把握、患者追跡状況、地域の NBS の現状と課題、情報共有体制の在り方について、自治体担当者の中核医師を対象にアンケート調査をした。各自治体で NBS 連絡協議会が開催された自治体は 83% で、また中核医師指定状況は 90% であった (残りはボランティア)。

中核医師を中心に患者発見状況と 3 才時点の予後調査をしたが、回答は 121 例中 70 例 (58%) であり、真の実態を反映しているとはいえない。その理由として、NBS 陽性例でも一過性異常や軽症型のために通院しなくなるケースが相当数あることが分かった。これを解決するためには、1 年後に「長期追跡すべき患者リスト」を作成して効率よく追跡する体制作りが必要である。全国ネットワーク会議を開催したが、将来はこれを各自治体の連絡協議会の上位に位置付けるべきものである。小規模なために連絡協議会を毎年開催しにくいような自治体でも、全国ネットワーク会議に参加することによって全国規模の情報集計に参加し、各地区の状況と課題の把握、NBS 関連の新しい情報の収集が可能になる。全国ネットワーク化のためには各自治体の窓口となる中核医師の指定が望まれる。

研究協力者

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

の在り方について、自治体担当者と中核医師を対象にアンケート調査をした。

B. 研究方法

A. 研究目的

わが国の新生児マススクリーニング (NBS) は 1977 年から国の事業として始まり、2001 年以降は自治体事業となっている。2014 年からタンデムマス法 (TMS) が導入されて対象疾患は 20 疾患に拡大したが、個々の疾患頻度は低く、自治体単位では患者数が少ない。このため自治体単独で NBS 事業評価、情報収集、質向上を図ることは容易ではない。そこで自治体の壁を越えた全国ネットワーク化を図るために、各地域の患者数の把握、患者追跡状況、地域の NBS の現状と課題、情報共有体制

1) 自治体担当者へのアンケート

自治体担当者 (47 都道府県) を対象にアンケート調査した。

- (1) 全国自治体の連絡協議会の設置状況
- (2) 各自治体の中核医師指定状況

2) 中核医師へのアンケート調査

各自治体の中核医師を対象に、2017 年度の患者発見状況をアンケート調査した。

- (1) 2018 年度の患者発見数
- (2) 2016 年度発見患者の予後調査
- (3) 各自治体の患者予後把握状況
- (4) 全国ネットワーク会議について

(倫理面への配慮)

島根大学医の倫理委員会の承認(2015年10月:20150716-1):TMS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) 全国自治体の連絡協議会の設置状況

2018年度内の連絡協議会開催状況は、表1に示すように、47都道府県のうち「開催された」39(83%)、「別の会議で代替」2(4%)、「開催なし」が6(13%)であった。

表1. 連絡協議会の2018年度の開催状況

連絡協議会開催	39 (83%)
別の会議で代替	2 (4%)
開催せず	6 (13%)

#### 2) 各自治体の中核医師指定状況

表2に示すように47都道府県のうち、中核医師(小児科医)を指定したのは46であった。このうち非公開が2自治体、およびに公式指定ではないのは5自治体を含む。

表2. 都道府県の中核医師指定状況

指定している	41
指定(正式ではない)	5
なし	1

#### 3) TMSスクリーニングの発見患者数

2018年は出生数918,400であったが、4件からのデータが間に合わず、出生数814,230を東証とした情報である。表3に示すように全体の頻度は1/10,052と計算された。

表3. 2018年度にTMSスクリーニングで発見された患者内訳(中核医師を対象に調査)

アミノ酸血症+尿素回路異常症		有機酸代謝異常症		脂肪酸代謝異常症	
疾患	症例数	疾患	症例数	疾患	症例数
フェニルケトン尿症	12 (22)	メチルマロン酸血症	3 (5)	CPT1欠損症	(1)
高Phe血症	6 (7)	プロピオン酸血症	18 (19)	CPT2欠損症	3 (2)
MSUD	1	MCC欠損症	7 (4)	VLCAD欠損症	9 (16)
シトルリン血症I型	4 (1)	複合カルボ欠損症	1 (2)	MCAD欠損症	2 (18)
シリン欠損症	8 (12)	グルタル酸血症I型	1 (1)	CUD	1 (4)
ASA	1	$\beta$ KT欠損症	2	CACT欠損症	1
OTC欠損症	1	イソ吉草酸血症	(1)		
PTPS欠損症	(2)				
ホモシスチン尿症	(3)				
MAT欠損症	(2)				
計	33 (49)	計	32 (32)	計	16 (41)
全体の患者数合計 81 (122)			全体の頻度 1:10,052		
未回答の自治体 4(4):未回答自治体を除いた出生数814,230が対象(全国出生数918,400)					

( )内は、前年度(2017年度)の患者数。2018年度の出生数は918,400であったが、4自治体(茨城県、神奈川県、富山県、滋賀県)のデータが間に合わず、これを除いた出生数814,230のデータである。

略字: MSUD=メープルシロップ尿症; ASA=アルギニノコハク酸尿症; OTC=オルニチントランスカルバミラーゼ(欠損症では高アンモニア血症を呈する); PTPS=6-ピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素(BH4欠乏性高Phe血症); MAT=メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ(高メチオニン血症); MCC=メチルクロトニル-CoAカルボキシラーゼ(メチルクロトニルグリシン尿症);  $\beta$ KT= $\beta$ ケトチオラーゼ; CPT=カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ; VLCAD・MCAD=極長鎖・中鎖アシル-CoA脱水素酵素; CUD=全身性カルニチン欠乏症; CACT=カルニチン・アシルカルニチントランスロカーゼ。

#### 4) 各自治体の患者予後把握状況

中核医師を対象に、各自治体での患者、追跡把握状況をアンケート調査した。表4に示すように47都道府県で「小児期まで」が10、「把握する仕組みなし」が15であった。また成人期以後の患者把握状況は、表5に示すように「把握する仕組み」を持っている自治体は2件のみ、「把握する仕組みがない」という回答は23、「医療機関の裁量」という回答は21であった。すなわち47都道府県のうち44の自治体は、自治体レベルで把握する仕組みはないということであった。

表4. 発見された患者の自治体レベルでの経過把握状況

最初の1年間のみ	9
小児期まで	10
成人期以後も	6
把握する仕組みなし	15
その他	7

表5. 成人後の予後把握状況

把握する仕組みあり	2
各医療機関の裁量	21
把握する仕組みなし	23
その他	1

#### 5) 2016年出生の患者の追跡調査

中核医師を対象にして2016年度に報告された患者の現在の状況（2019年、3才時点）を調査した。表6に示すように、2016年度に登録された患者数は121例であった。今回調査したところでは、121例のうち70例分の回答があった。うち15例はもう通院してないということであった。その理由はドロップアウト例が少数例あったが、「乳児期の一過性の異常」や、軽症型プロピオン酸血症の様に特に治療されない軽症型の例などであった。3歳時点の状況が分かった症例に限ると、正常発達60例、軽度発達遅滞4例、死

亡1例であった。

#### 6) 全国ネットワーク会議の在り方の調査

各自治体の連絡協議会の上部組織をイメージして、中核医師が集合する全国ネットワーク会議を開催した。中核医師31名、自治体担当者4名、検査技師2名が集まった。会議の在り方についてアンケート調査したところ、30名から回答があり、以下のような結果であった。

会議の規模について、中核医師のみならず自治体担当者、検査関係者も参加できる会議を希望していた。会議の時間はおおむね現状で（半日）という意見が多かった。会議開催の意義については参加者のほとんどが肯定的であった。

表7. 会議の規模

現状でよい（今年度59名参加）	15
もう少し拡大（100名くらい）	15

表8. 会議の時間

現状でよい（半日）	25
1日（午前と午後）	4

表9. 会議の意義について

参考になることが多かった	26
あまり目新しくない	1

表10. 今後の要望

（取り上げてほしいテーマ等）

- |                |
|----------------|
| 1. 自治体担当者等も参加を |
| 2. 新規対象疾患の現状   |
| 3. 軽症型患者への対応   |
| 4. 海外の状況       |
| 5. トランジション     |
| 6. 難病登録への参加    |
| 7. 使用済み血液ろ紙の活用 |

表 6. 2016年度に発見された患者の追跡結果（3才時点）

病名	2016年* <sup>1</sup> 症例数	回答数* <sup>2</sup>	判明している例数		
			生存 確認	軽い 障害	死亡
フェニルケトン尿症	32	13(5)	8	1	
高フェニルアラニン血症	9	9(5)	9		
シトリン欠損症	9	6	6	1	
シトルリン血症 I 型	7	7(2)	5		
MAT 欠損症	3	2	2		
ホモシスチン尿症	0	-	-		
メープルシロップ尿症	2	-	-		
メチルマロン酸血症	8	1(1)	-		
プロピオン酸血症	27	15	15	2	
MCC 欠損症	1	1	1		
イソ吉草酸血症	0	-	-		
メチルクロトニルグリシン尿症	0	-	-		
グルタル酸血症 I 型	2	1	1		
複合カルボキシラーゼ欠損症	1	-	-		
CPT1 欠損症	1	1	1		
CPT2 欠損症	1	2(1)	2		
VLCAD 欠損症	16	5	5		
MCAD 欠損症	9	6(1)	5		
カルニチン欠乏症	2	1	-		1
計	121	70(15)	60	4	1

\*<sup>1</sup> 2016年度に中核医師を介して調査した時の症例数。\*<sup>2</sup> 今回回答のあった症例数。

( ) カッコ内は通院中断例(軽症型と判明して治療不要、または、患者都合によって通院せず調査時点で追跡されていない症例)。

#### D. 考察

NBS の情報管理のために各自治体には NBS 連絡協議会が置かれている。その会議が開催されたのは 83% の自治体であり、また各自治体の中核医師指定状況も 90% であり (残りは小児科医のボランティア)、自治体によって NBS に対する温度差のあることがうかがえた。患者追跡状況も自治体による格差が大きいこ

とも明らかになった。

こうした環境を踏まえて中核医師を中心に患者発見状況、および 3 才時点の予後調査をしたが、回答は 121 例中 70 例 (58%) であり、真の実態を反映しているとはいい難い状況であった。その理由として、各地区の追跡体制の問題以外に、NBS で陽性であったが一過性異常や軽症型のため通院しなくなったケースが相当数あることが分かった。これを解決す

るためには、1年後に長期追跡すべき患者リストを作成して効率よく追跡する体制作りが必要である。

全国ネットワーク会議を開催したが、将来はこれを各自治体の連絡協議会の上位に位置付けるべきものである。あまりに小規模なために毎年連絡協議会を開催しにくいような一自治体でも、全国ネットワーク会議に参加することによって全国規模の情報集計に参加し、各地区の状況と課題の把握、NBS関連の新しい情報の収集が可能になる。全国ネットワーク化のためには各自治体の窓口となる中核医師の指定が望まれる。

## E. 結論

NBSの全国ネットワーク化を目指して現状を調査した。自治体の連絡協議会の開催されない自治体が依然として15%前後ある。全国ネットワーク会議によって、連絡協議会を補完する体制が望まれる。各自治体間の情報共有によって患者追跡体制も可能となる。また新情報を共有することによってNBSに対する自治体間の温度差もなくすることが可能である。自治体の壁を越えた全国ネットワーク体制の確立が望まれる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 山口清次:タンデムマス法を導入した新生児マススクリーニングの効果と課題. 公衆衛生 82(2): 1-7, 2018
- 2) 山口清次:自治体事業として行われている「新生児マススクリーニング」の全国ネットワーク化. 公衆衛生情報 49 (6): 10-12, 2019

### 2. 学会発表

- 1) 山口清次:早く見つけて障害予防:マススクリーニングの拡大に向けて. 第122回日

本小児科学会モーニングセミナー、金沢、2019(4月19~21日)

- 2) 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回先天代謝異常学会アジアセッション。秋田、2019(10月24~26日)
- 3) 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、2019(11月21~22日)
- 4) 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 (April 5-6)
- 5) Yamaguchi S: Global trend of neonatal screening (NBS) for metabolic disorders. 1st Mongolian Congress of Neonatal Screening, Ulaanbaatar, 2019 (May 10-11)
- 6) 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 (July 11-12)
- 7) Yamaguchi S: Fatty Acid Oxidation Disorder: Changes of clinical presentation with age. The Life Course of Inherited Metabolic Disease, Hong Kong, 2019 (November 7-9)

## G. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

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