

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）

新生児マスキリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究

平成29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 但馬 剛

平成30（2018）年5月

目 次

I. 総括研究報告

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	-----	1
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）		

II. 分担研究報告

1. 新生児マススクリーニング(NBS)の全国標準化に関する研究		
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）		
(1) 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		
マススクリーニングの全国実施を契機とする検査の標準化と		
患者追跡体制構築の試み	-----	9
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）		
（資料1）CPT2欠損症のタンデムマス法スクリーニングへの対応に関する周知文書		
(2) タンデムマス・スクリーニング検査の標準化と精度管理	-----	24
重松陽介（福井大学医学部小児科）		
(3) CPT2欠損症の新指標C14/C3比の検討	-----	27
花井潤師（北海道薬剤師会公衆衛生検査センター）		
(4) 二次検査法の有用性と問題点の検討	-----	32
石毛信之（東京都予防医学協会）		
(5) 新生児マススクリーニング検査業務の標準化への取り組み	-----	37
稲岡一考（大阪母子医療センター医療技術部）		
(6) CPT2欠損症の主治医、患者家族向け情報提資料作成における展望	---	40
坊亮輔（神戸大学医学部小児科）		
山田健治，小林弘典（島根大学医学部小児科）		
（資料2）カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2 (CPT2)欠損症って		
どんな病気？（担当医向けリーフレット）		
2. NBS発見症例の登録・コホート体制の構築に関する研究	-----	47
小林弘典（島根大学医学部小児科）		
（資料3）平成26～28年度発見患者の継続調査票		
3. タンデムマスNBS試験研究で発見された患者の予後に関する研究	-----	55
沼倉周彦（山形大学医学部小児科）		
（資料4）アンケート調査票		
4. 公的健診事業としてのNBSに求められる要件の確立と		
充足に関する研究	-----	62
西野善一（金沢医科大学医学部公衆衛生学）		
5. 各対象疾患に対するNBSの有用性評価に関する研究	-----	67
福田敬（国立保健医療科学院医療・福祉サービス研究部）		
6. 今後のNBSの在り方に関する研究	-----	73
山口清次（島根大学医学部小児科）		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	77

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長)

研究要旨

わが国の新生児スクリーニング(NBS)は、昭和52年度に始まり40年が経過する。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たが、対象疾患の自然歴・予後の解明や治療法の向上が求められている。一方、NBS事業は平成13年度の一般財源化に伴って自治体事業となり、各自治体のNBS実施体制に地域差が生じている。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、公的事业としてNBSに求められる要件を確立・充足させることを目標の基礎に据え、これと対応させる形で、(1)NBS実施体制の全国標準化、(2)発見患者の悉皆コホートレジストリの構築、(3)発見患者の経過・予後データの収集、(4)公的検診事業としての評価と費用対効果分析、(5)患者家族や医療関係者向けの情報提供、(6)今後のNBSの在り方に関する提言、などを課題に掲げた。平成29年度は、乳幼児急死の原因となる「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」のNBS全国実施を中心に据えて、具体的な取り組みを推し進めた。

(1)NBS 実施体制の全国標準化

(a)CPT2欠損症の指標と基準値設定の標準化

本疾患はNBS指標が確立せず、自治体によって検査実施の有無が分かれていた。本研究班では、TMSスクリーニング試験研究で提唱した現行指標 (C16+C18:1)/C2 の有効性を検証した。これを受けて平成29年7月7日、本疾患を対象疾患に追加する厚生労働省母子保健課長通知が発出され、平成30年度から全自治体で実施されることとなった。

現行指標の検証から、より感度・特異度が高い新指標 C14/C3 が見出され、現行指標とともに各検査機関の測定値分布を分析した。その結果、それぞれ99.9パーセントイルを基準値とし、両者をともに満たす場合を陽性とする方針を策定した。

(b)スクリーニング検査業務全般の標準化

NBS 業務に照らして ISO 15189 の内容を検討し、可能な範囲でこれに準じた標準化を進めるためのワーキンググループ設置について、日本マススクリーニング学会技術部会運営委員会による承認を取得した。

(c) 「NBS連絡協議会」を介した標準化促進

各自治体のNBS中核医師を集めた「第1回NBS全国ネットワーク会議」にて、NBS連絡協議会の完全設置と役割の標準化について理解を求めるとともに、CPT2欠損症スクリーニングの全国実施をはじめとする研究班の取り組みへの協力を要請した。

(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

182例の調査に対して170症例(93.4%)の回答が得られた。メチルマロン酸血症2例、CPT2欠損症1例の計3例で確認され、いずれも幼児期の急性感染症が引き金となっていた。22例で発達遅滞が観察されていた。

(b) 脂肪酸代謝異常症の診断情報の集約

NBS対象の脂肪酸代謝異常症では、本研究班員が発見患者の大半の診断に関与しており、診断情報を共有するための共同研究体制を構築した。特にCPT2欠損症については、確定検査を本研究班員へ依頼するよう要請する文書を作成し、各自治体・検査機関から精査担当医へ配布する手配を整えた。

(3) TMSスクリーニング試験研究期発見患者216例の予後調査

参加地域の精査医療機関50施設へ調査票を郵送し、年度末までに101例分を回収した。原疾患に起因する死亡が2例確認された。発達遅滞は16例で観察されていた。引き続き回収を進めている。

(4) 患者と主治医のための健康管理支援

連携研究班(中村班)での診療ガイドライン改訂にて、本研究班員(小林, 山田, 坊)がCPT2欠損症を担当し、並行して担当医向けの手引き資料も内容を策定した。引き続き患者・家族向けの資料について検討を進めている。

(5) 公的検診事業としての評価と費用対効果分析

がん検診制度との比較によるNBSの事業評価の進め方および、多疾患の一斉検査が可能なTMS法スクリーニングに適した費用対効果分析の手法について検討し、悉皆性のあるモニタリング体制の実現を目指しつつ、診療レセプトデータベース情報の分析に取り組む方針とした。

(6) 今後のNBSの在り方について

NBSで発見された患者の長期追跡体制の在り方に関して、行政担当部署・担当医(小児科)・患者家族会代表者を対象に意識調査を行い、三者とも必要性を認める結果が得られた。並行して実施した成人期フェニルケトン尿症患者の実態調査では、治療中断による精神症状の出現事例などが明らかとなり、自治体の協力下で小児科医を窓口とする長期追跡体制の実現が望ましいと考えられた。

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
医療・福祉サービス研究部長）
山口 清次（島根大学医学部小児科 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）
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）
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）

A. 研究目的

わが国の新生児スクリーニング(NBS)は、昭和52年度に始まり40年余が経過するが、NBS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NBS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、NBS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)NBS実施体制の全国標準化

(但馬, 重松, 花井, 稲岡, 石毛)

(a)検査指標と基準値設定の標準化

カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2(CPT2)欠損症をモデルケースとして、TMS法によるスクリーニング検査の標準化を図った。すなわち、従来は日本マススクリーニング学会が提示した各指標の基準値を参考に、各検査機関が独自に調整を加えて運用していた。CPT2欠損症では、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各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の基準値設定を検討した(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)スクリーニング検査業務全般の標準化

各検査機関での業務遂行については、国際標準化機構の臨床検査室認定(ISO15189)を範とする標準化について検討した。

(c)「NBS連絡協議会」を介した標準化促進

(山口, 但馬)

各自自治体でのNBS実施体制を標準化す

るには、自治体・産科・検査機関・小児科の関係者による情報共有が不可欠となるが、そのための連絡協議会が設置されていない自治体がある。当研究班は、日本公衆衛生協会 平成29年度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)と連携しており、その取り組みによる設置促進が期待される「NBS連絡協議会」を通じて、各種の標準化や患者コホート実現を図ることとした。

(2) 発見患者の悉皆コホート体制の構築

(小林, 但馬, 重松, 原)

(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)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138例の患者について、平成29年度は本研究班で追跡調査を行った。

(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、NBS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、共同研究体制の構築を図った。

平成30年度から全自治体でスクリーニ

ングが開始されることになったCPT2欠損症は、診断に必要な遺伝学的検査が保険収載されていないことから、本研究班が確定検査を提供し、これを契機として診断患者の全数登録を図るべく、準備作業を行った。

(3) 発見患者の経過・予後の評価

(沼倉, 但馬)

TMS法スクリーニング試験研究期の発見患者216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。

(4) 患者と主治医のための健康管理支援

(但馬, 小林, 山田, 坊)

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NBS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、より実際的な患者家族、医療関係者向けの手引を作成するべく、内容の検討を行った。

(5) 公的検診事業としての評価と

費用対効果分析(西野, 福田)

NBSに関する研究面・臨床面の取り組みは従来、小児科医師と検査技術者の手で進められてきており、疫学・医療経済学的な視点からの検討は、十分になされたとは言い難い。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デー

タ収集作業へのフィードバックを図った。

(6) 今後のNBSの在り方について (山口)

NBS で発見された患者の長期追跡体制の在り方に関して、行政担当部署・担当医 (小児科)・患者家族会代表者を対象に意識調査を実施した。これと並行して、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、その担当医 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)

本研究は、NBS 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) NBS 実施体制の全国標準化

(a) CPT2 欠損症の指標と基準値設定の標準化

試験研究期の 2010 年に NBS 正常で急性発症した CPT2 欠損症の乳児例の確認以降、改訂指標 (C16+C18:1)/C2 & C16 による NBS 陽性者の確定診断事例を集積してきた。その結果、この指標で十分な感度は得られるが、それには高めの偽陽性率を許容する必要性が示唆された。一方、集積データの検討から、より高い感度・特異度を示す新たな指標として C14/C3 が見出された (P. 12, 図 1)。(C16+C18:1)/C2, C14/C3 双方について各検査機関の測定値分布を分析した結果、それぞれ 99.9 パーセンタイルを基準値

とし、両者をともに満たす場合を陽性とする方針を策定し、平成 30 年度から開始される全国 NBS で使用することとなった (P. 29, 表 1～3)。

(b) スクリーニング検査業務全般の標準化

ISO 15189 の SOP 書式を参考に、①各施設で共通とできるもの、②マススクリーニング検査の標準化で必要不可欠となるものを中心に、マススクリーニング検査に適した基準書式を検討した。ISO 15189 の認定は検査項目ごと詳細に行われ、審査にはその検査に精通する技術審査員・技術専門家が必要となるため、乾燥血液濾紙を検体とする NBS 検査機関が直ちに ISO 認定を受けることは難しいと考えられる。可能な範囲で ISO に準じた標準化を進めるためのワーキンググループ設置について、日本マススクリーニング学会技術部会運営委員会による承認を取得した。

(c) 「NBS連絡協議会」を介した標準化促進

地域保健総合推進事業の研究活動として、各自治体の NBS 中核医師を集めた「第 1 回 NBS 全国ネットワーク会議」が平成 30 年 2 月に開催され、NBS 連絡協議会の完全設置と、その役割を標準化することの重要性について、参加者に理解を求めた。この際、本研究班の取り組みを参加者へ紹介し、特に CPT2 欠損症スクリーニングについて、全国導入実現までの経緯・新指標の採用・研究班による確定検査提供・診断症例の一元的把握などに関する説明を行い、協力を要請した。

(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

182 例の調査に対して 170 症例 (93.4%)

の回答が得られた (P. 48, 表 1, 内訳: アミノ酸代謝異常症 58 例、有機酸代謝異常症 62 例、脂肪酸代謝異常症 50 例)。追跡 4 年間の死亡は、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 例の計 3 例で確認され、いずれも幼児期の急性感染症が引き金となっていた (P. 48, 表 2)。発達遅滞は 22 例で観察されていた (内訳: アミノ酸代謝異常症 6 例、有機酸代謝異常症 12 例、脂肪酸代謝異常症 4 例)。

(b) 脂肪酸代謝異常症の診断情報の集約

生化学分析・酵素機能測定・遺伝子解析による診断情報を共有するため、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 者による共同研究体制を構築し、倫理審査の承認を取得した。主要疾患である MCAD 欠損症 70 例 (P. 13, 図 2)・VLCAD 欠損症 82 例 (P. 13, 図 3) については、重症度評価に有用な酵素活性と遺伝子型の情報を集積している。

また、NBS 対象疾患すべてを含む遺伝子群のパネル解析研究 (AMED「新生児マススクリーニング対象疾患等のガイドライン改訂に向けたエビデンス創出研究」(研究代表者: 深尾敏幸=本研究班協力者)でも、岐阜大学と成育医療研究センター・島根大学との共同研究が承認済みである。平成 29 年度末までに 101 例を解析して 77 例の変異が同定されている。

これらの枠組みを基盤として、CPT2 欠損症陽性例の確定検査を研究班に集めるよう、各自治体と検査機関へ協力要請文書を送付した (P. 14~23, 資料 1)。

(3) 発見患者の経過・予後の評価

50 施設のうち 17 施設から回答を得、調査対象 216 例中 101 例 (46.7%) の情報を収集

した (P. 56, 表 1, 内訳: アミノ酸代謝異常症 31 例、有機酸代謝異常症 30 例、脂肪酸代謝異常症 36 例、偽陽性 4 例)。疾患による死亡はメープルシロップ尿症 1 例、グルタル酸血症 2 型 1 例で認めた。後遺障害は精神遅滞が多く、アミノ酸代謝異常症で 5 例、有機酸代謝異常症で 7 例、脂肪酸代謝異常症で 6 例の計 18 例に認めた。(※平成 30 年度も回収を継続する。)

(4) 患者と主治医のための健康管理支援

CPT2 欠損症に関する論文報告を検証したところ、罹患者の多くが乳幼児期に突然でないし重篤な急性代謝不全症状を発症していた。いずれも急性感染症による発熱・嘔吐・下痢などを契機としたものであった。同様の経験がある患者・家族・担当医からの意見聴取では、発熱・嘔吐・下痢などに再指定の予防的治療が十分でなかったことが明らかとなった。

そこでまず、連携する中村班で改訂作業中の NBS 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への注意喚起を記載した。その上で、改訂ガイドラインとの整合性を考慮しながら、本研究で作成するリーフレット/パンフレットには、体調不良時の注意点として、患者家族・担当医双方が患児の状態を軽視せず、速やかに医療機関を受診して治療を受ける必要があることを明記する方針とした。

具体的な作成作業は担当医向け資料から着手して内容は策定済みであり (P. 43~46, 資料 2)、各自治体の精査医療機関等へ配布するため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

事業としての制度が整えられている「が

ん検診」を参考事例として、NBS の現状を比較検討した。公的検診事業としての実施の適否を評価するには、やはり悉皆性のあるモニタリング体制の整備が必須と考えられた。

費用対効果分析については、TMS 法による NBS が「1 回の測定で多疾患を検査できる」ことから、「判断樹モデル」「マルコフモデル」を適用した海外の論文報告を参考として、必要となるデータ収集の進め方などを議論した。具体的には、平成 30 年度から診療レセプトデータベースから対象疾患患者の情報を抽出して分析する方針を取りまとめた。

(6) 今後の NBS の在り方について

長期追跡体制の必要性については、行政担当部署・担当医（小児科）・患者家族会代表者いずれも、必要性を認める回答が高率を占めたが、自治体担当部署からは「実際には困難」、小児科医からは「全数でなくてもよい」という意見も少なくない結果となった。

成人期フェニルケトン尿症患者について（P. 74、表 4）、NBS 開始以前に出生した 16 名のうち知的正常は 5 名（31%）であった。NBS 開始以降出生の 69 名では 60 名（89%）が知的正常であったが、治療中断による精神症状の出現事例なども明らかとなり、自治体の協力下で小児科医を窓口とする長期追跡体制の実現が望ましいと考えられた。

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く、検査機関を少数の拠点に限定して、予算や人材を集中するのが効率的と考えられる

が、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いる。長年の経緯から、検査の実際（使用機器・試薬キット、基準値設定など）には自治体・検査機関ごとの相違が増大しており、日本マススクリーニング学会が毎年調査を行って実情は把握しているものの、標準化へ向けた動きは乏しい状況が続いてきた。

そこへ導入された TMS 法は、対象疾患の急増をもたらすのみならず、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、そもそもアシルカルニチン類には確立した標準物質がないことなど、スクリーニング検査の標準化をさらに難しくすることとなった。また、質量分析機器の取り扱いは習熟が難しく、自治体単位で限られた人数の検査技術者では、不安定な運用になりかねないことが懸念される。

対象疾患ごとの陽性数・診断結果と確定患者数・診断以降の経過などに関する情報も、里帰り出産や転居等で、マススクリーニングを受けた自治体を離れると、以後の確認・追跡は、実施主体にとって事実上不可能となる。

多数の対象疾患について、このような現状を一気に解決することができないのは明らかであったが、そこへ CPT2 欠損症の全国スクリーニングが実現する運びとなったことから、本研究班では同疾患に限定して諸課題の解決に取り組み、他の疾患へ応用できるモデルケースを提示する方針を採ることとした。

すでに具体化した成果に、新指標の選定に伴う統計学的な基準値の設定が挙げられる。検査施設間で正常新生児の指標測定値分布が異なる中、それぞれの分布に基づくパーセンタイル値として基準値

を設定したのは、NBS検査において初めてのことであった。平成30年度以降、その信頼性・有用性を検証するためのデータを収集しながら、他の疾患についても特性に応じて、指標の基準値設定に統計学的手法の適用を検討したい。

発見患者情報の集約もまた、自治体の壁を越えるのが非常に難しい課題である。試験研究期の診断症例については、参加していた地域と検査機関・精査医療機関が限られており、参加地域ごとの診断患者数も把握されており、今年度はまず、最長20歳までを含む216名に関する予後調査に着手した。

前向きコホート追跡による情報把握にCPT2欠損症の確定検査費用に制度面での手当がなされていないことを利用する形で、本研究班による確定検査提供を契機とする患者情報の一元的把握を目指すこととした。平成30年度以降も、確定検査実施が少数の専門施設に集中している疾患については、同様の方式による患者情報の収集を試みたいと考えているが、全対象疾患について長期的な悉皆コホート追跡を実現するには、各自治体の「NBS連絡協議会」を通じて定期的に協力要請をしながら、精査医療機関に情報提供を求めていくしかないと思われる。それはまた、NBSの事業評価・費用対効果検証のための前提条件でもあり、実現に向けて粘り強く取り組むことが求められている。

E. 結論

本研究全体の課題名となっている、NBS検査の「疫学的・医療経済学的」評価を確立するには、検査に関する様々な側面での標準化と、自治体の枠を超えて発見患者情報を集める仕組みの構築が不可欠である。平成29年度の本研究では、CPT2欠損症スク

リーニング全国実施の実現に寄与するとともに、これを諸課題解決のための端緒とすべく、様々な検討や準備作業を行った。平成30年度以降、それらの実効性を評価するとともに、試験研究期症例の調査や診療レセプト情報の分析など後方視的検討を並行して進め、NBS事業の有用性向上につなげたい。

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

分担研究課題名：新生児マススクリーニング(NBS)の全国標準化に関する研究

カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2 (CPT2) 欠損症マススクリーニングの 全国実施を契機とする検査の標準化と患者追跡体制構築の試み

研究分担者： 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

乳幼児の急死・重度障害の原因となる CPT2 欠損症について、国内症例の新生児濾紙血指標と酵素機能・遺伝子型の解析データをエビデンスとして提示した。これを受けて平成 30 年度から全自治体で本疾患の新生児マススクリーニングが実現する見通しとなった。発症を防ぐ医療管理充実と、発見患者の追跡に取り組む必要がある。

研究協力者

重松 陽介

福井大学医学部小児科・客員教授

原 圭一

国立病院機構呉医療センター小児科・医長

把握を図る。

(倫理面への配慮)

診断に用いる諸検査については、国立成育医療研究センター・福井大学・広島大学・国立病院機構呉医療センターの共同研究として、倫理承認を取得している。

A. 研究目的

新生児マススクリーニング(以下 NBS)は、多数の稀少な先天代謝異常症を対象としており、これを真に有用な事業とするには、実施主体である自治体の枠を超えて、検査の標準化や発見患者情報の集約などを実現することが不可欠である。その足掛かりとして、疾患を限定してモデルケースとなる仕組みを構築する。

B. 研究方法

乳幼児期の急性発症による死亡・障害発生の原因となる脂肪酸代謝異常症 (MCAD欠損症, VLCAD欠損症, CPT2 欠損症) について、但馬・重松・原が取り組んできた、代謝物分析+酵素機能測定+遺伝子解析による確定検査の提供を入り口として、NBS発見患者の一元的な

C. 研究結果

(1)CPT2欠損症スクリーニング指標の検討

試験研究期の2010年にNBS正常で急性発症したCPT2欠損症の乳児例が確認されてから、改訂指標 (C16+C18:1)/C2 and C16 によるNBS陽性者の確定診断事例を集積してきた。これをまとめた論文(下掲「論文発表」1)をエビデンスとして、平成30年度から全自治体でスクリーニングされる予定となったが、この指標で十分な感度を得るには、高めの偽陽性率を許容する必要性が示唆された。

一方、集積データの追加検討から、より高い感度・特異度を示す新たな指標として C14/C3 が見出された(図1)。そこで、

(C16+C18:1)/C2, C14/C3 双方について各検査機関の測定値分布を分析した結果、それぞれ99.9パーセントイルを基準値とし、両者をも満たす場合を陽性とする事で、見逃しの危険を高めることなく陽性率を低減することが可能と評価された。これを受けて、平成30年度から開始される全国NBSでは、「(C16+C18:1)/C2 \geq 99.9パーセントイルかつC14/C3 \geq 99.9パーセントイル」を使用する方針が正式に採用された。

(2) CPT2 欠損症 NBS 発見患者情報の集約

NBS 対象の脂肪酸代謝異常症では、本研究班員が発見患者の大半の診断に関与している。新たに NBS 対象疾患に追加されることとなった CPT2 欠損症については、確定検査のための「遺伝学的検査料」が保険未収載であることから、平成29年7月に発出された母子保健課長通知では、確定検査を本研究班で提供することが記載された。そこで、CPT2 欠損症の陽性例が生じた場合は、本研究班員へ確定検査を依頼するよう要請する文書を作成し、各自治体・検査機関から精査担当医へ配布される手配を整えた(資料1)。これによって、NBS 発見患者情報の集約実現を図る。

(3) MCAD・VLCAD 欠損症の診断と重症度評価

TMS 法の試験研究では、これらが国内の脂肪酸代謝異常症として最も頻度の高い2疾患となっている。成育医療研究センター・広島大学・呉医療センターでは、試験研究期から平成29年度末までに、MCAD 欠損症 70 例・VLCAD 欠損症 82 例を診断し(図2, 3)、重症度評価に有用な酵素活性と遺伝子型の情報を集積した。

D. 考察

脂肪酸代謝異常症のNBSでは欧米から多くの知見が報告されているが、CPT2欠損症については、欧米患者の大半がNBSで発見困難かつ

比較的予後良好な「骨格筋型」であるため、NBSに関する体系的な検討はなされていない。

一方わが国では、乳幼児期に重篤な急性症状を発症する病型の患者が少なくないと見られることから、NBSの全国的実施と診療体制整備の取組みからは、国内外に大きく寄与する成果が見込まれる。平成30年度からはNBS発見患者の登録・追跡を開始し、まずは3歳までの死亡・障害発生予防効果を検証する方針である。

CPT2欠損症での取組みをロールモデルとして、MCAD欠損症・VLCAD欠損症についても、追跡調査体制の構築を進めたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Sakura N, Maruyama S, Noguchi A, Awaya T, Ishige M, Ishige N, Musha I, Ajihara S, Ohtake A, Naito E, Hamada Y, Kono T, Asada T, Sasai H, Fukao T, Fujiki R, Ohara O, Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Takayanagi M, Hata I, Shigematsu Y, Kobayashi M: Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16+C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity. *Mol Genet Metab* 122 (3) 67-75, 2017.
- 2) Ikeda N, Maruyama S, Nakano K, Imakiire R, Ninomiya Y, Seki S, Yanagimoto K, Kakihana Y, Hara K, Tajima G, Okamoto Y, Kawano Y: A surviving 24-month-old patient with neonatal-onset carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Mol Genet Metab Rep* 11: 69-71, 2017.
- 3) 原圭一, 但馬剛, 香川礼子, 岡田賢, 岡野

里香, 重松陽介, 藤原紗季, 森岡千代美, 吉井千代子: カルニチントランスポーター異常症のマススクリーニング: カルニチン補充を行った2例. 日本マススクリーニング学会誌 27 (1): 51-58, 2017.

- 4) 香川礼子, 原圭一, 但馬剛, 重松陽介, 藤原紗季, 森岡千代美, 吉井千代子: マスクリーニング初回陽性・再採血正常の後に発症したビタミン B12 欠乏症の乳児例. 日本マススクリーニング学会誌 27 (1): 63-67, 2017.
- 5) 重松陽介, 但馬剛: CPT2 欠損症の一次対象疾患化に向けて. 日本マススクリーニング学会誌 27 (3): 245-250, 2017.

2. 学会発表

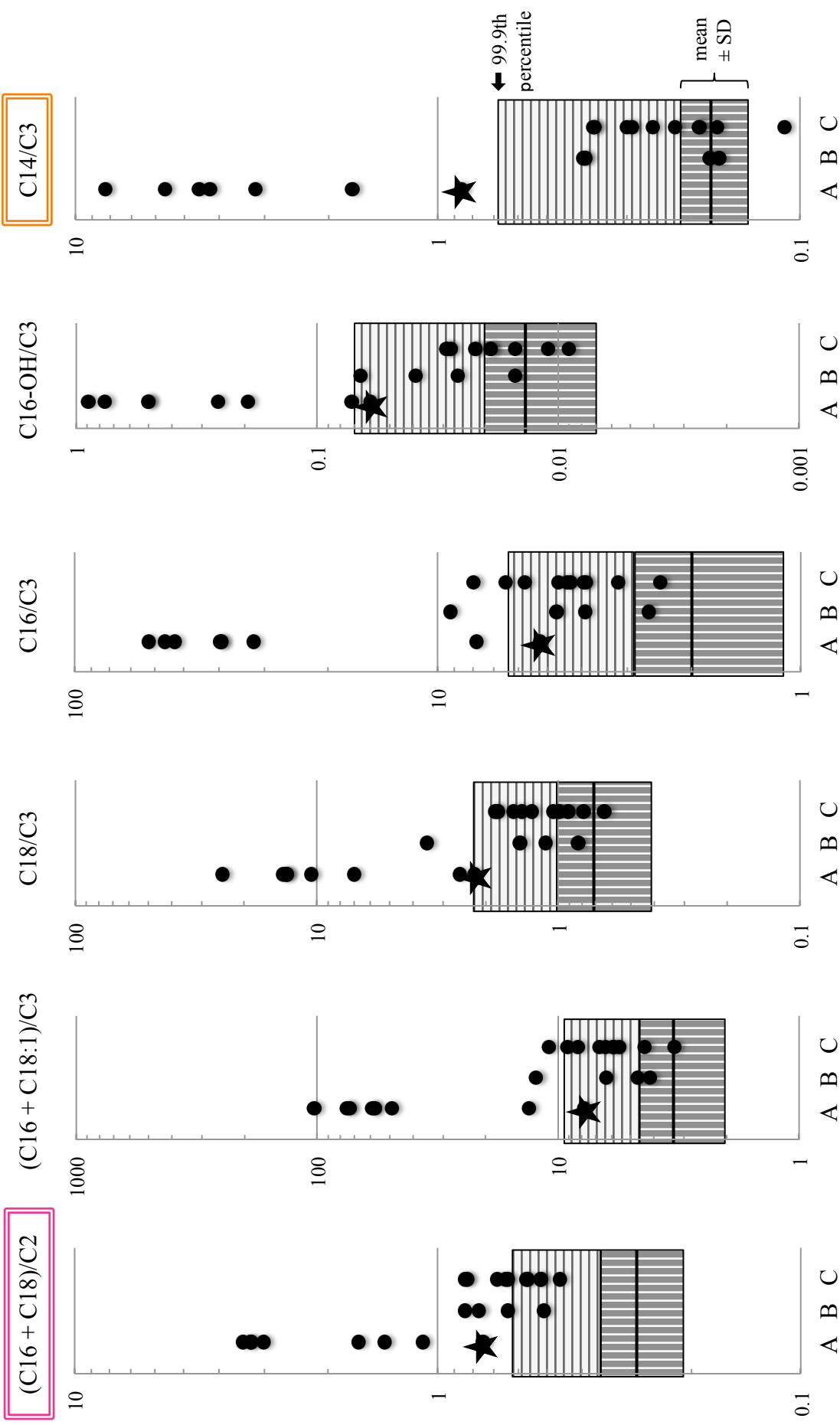
- 1) 但馬剛: ガイドラインからみた有機酸代謝異常症. 第120回日本小児科学会学術集会, 分野別シンポジウム「ガイドラインから学ぶ新生児マススクリーニング対象疾患」, 東京都, 2017年4月14日
- 2) Tajima G: Newborn screening in Japan with a special focus on fatty acid oxidation disorders. 12th Asia-Pacific Conference on Human Genetics (APCHG 2017), Pre-Congress Workshop of Newborn Screening, Bangkok, Nov 8, 2017.
- 3) 原圭一, 但馬剛, 津村弥来, 岡田賢, 湯浅光織, 畑郁江, 重松陽介, 高柳正樹, 山口清次: カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2 (CPT2) 欠損症の新生児マススクリーニング: 2018年度からの全国実施を前に. 第24回日本SIDS・乳幼児突然死予防学会学術集会, 京都市, 2018年2月24日

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
該当案件なし。

CPT2 スクリーニング：より優れた指標の検討

現在の主指標：感度を上げるため偽陽性が多くなっている

有望な新指標



A：罹患確定例 B：保因者（疑い例を含む） C：偽陽性例 ★：偽陰性発症例

図2 MCAD 欠損症：酵素診断症例数の推移

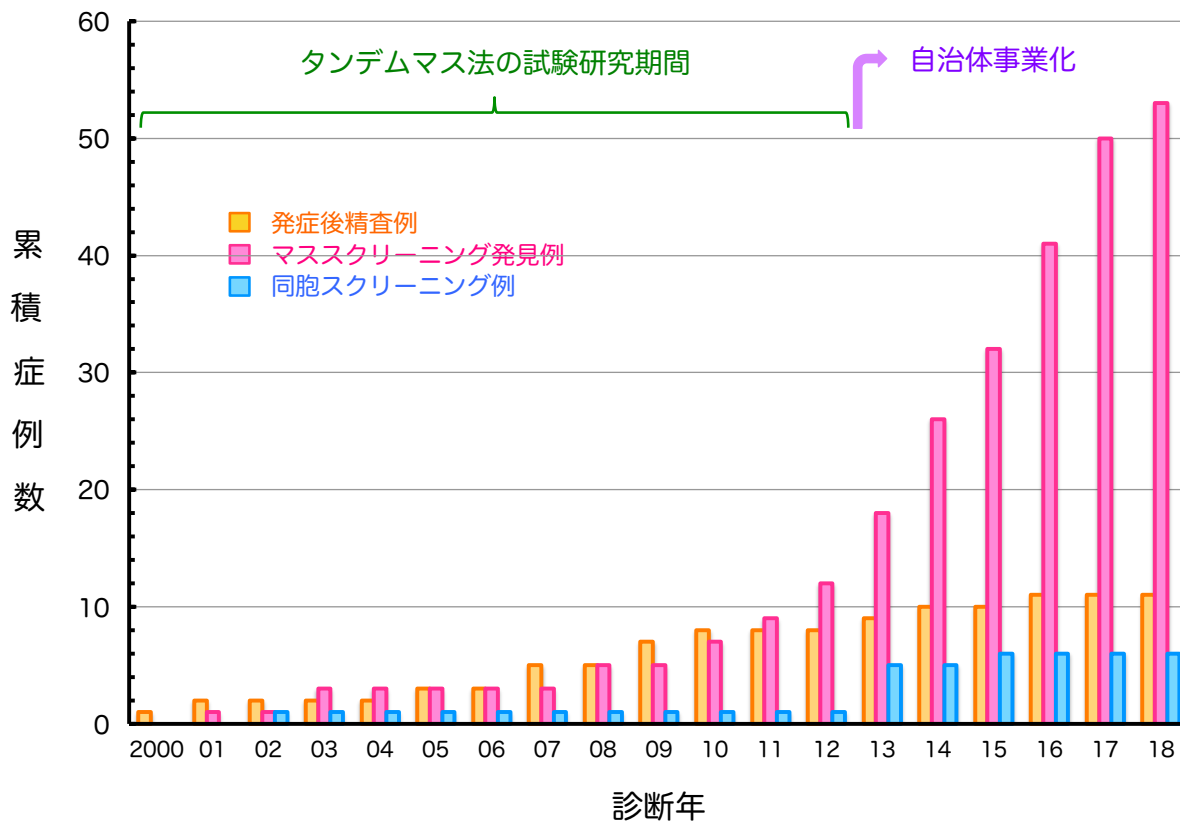
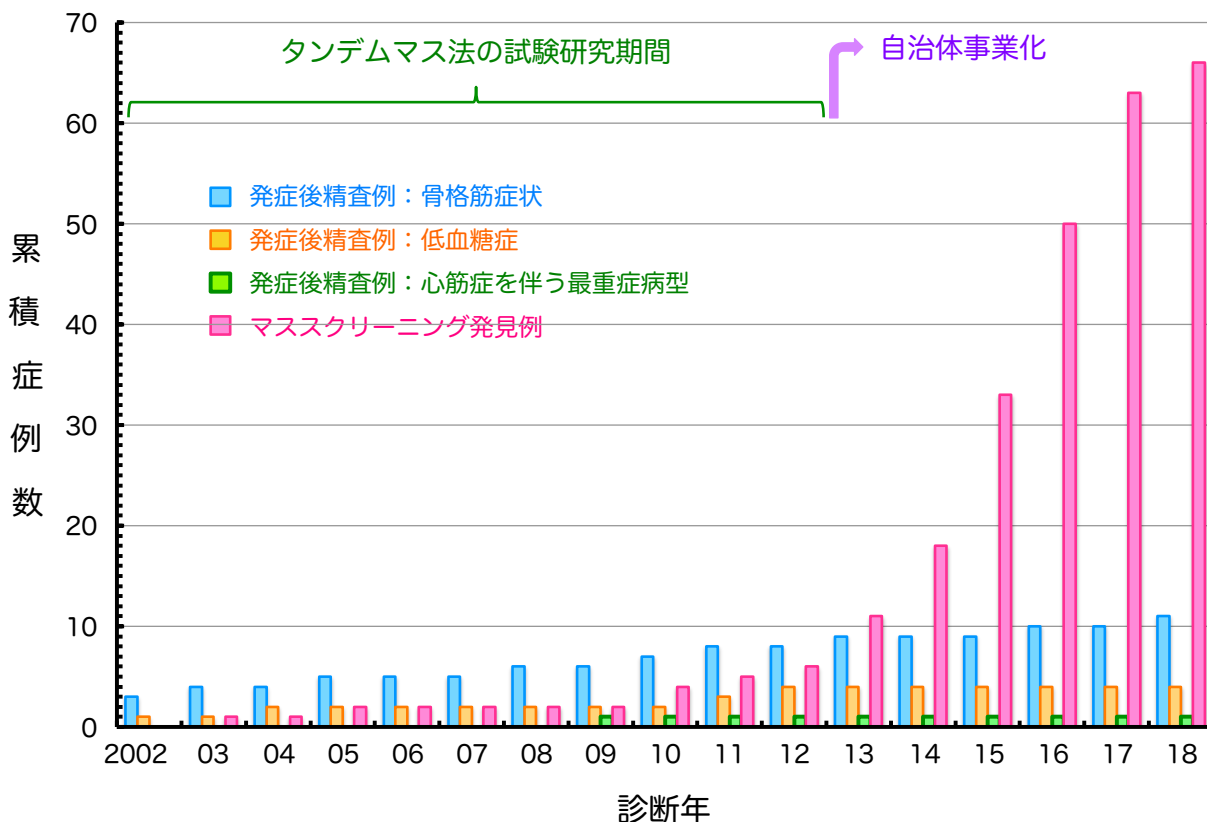


図3 VLCAD 欠損症：酵素診断症例数の推移



CPT2 欠損症のタンデムマス法スクリーニングへの対応について

新生児スクリーニング精度管理合同委員会
委員長 重松陽介

本年7月に、厚生労働省課長通知により CPT2 欠損症が対象疾患に追加されましたので、各自治体及び検査施設におかれましては、来年度からスクリーニング検査事業として CPT2 欠損症スクリーニングを追加実施予定と存じます。

つきましては、新生児スクリーニング精度管理合同委員会からは、下記のクリーニング指標とカットオフ値を用いての CPT2 欠損症スクリーニング実施を推奨致します。

山口班での試験研究では、福井大学の分析値に基づいたカットオフ値が主に使用されて、これらの指標の精度が検証されました。しかしながら、QC 精度管理事業での検査施設毎の測定値が一定でない現状を鑑み、それぞれの検査施設での測定値分布に基づいたカットオフ値を使用することを推奨します。この推奨値は、福井大学での新生児スクリーニングの測定値分布からスクリーニング精度が適切であると検証されたものです。

<スクリーニング指標>	<カットオフ値>
(C16+C18:1) /C2	99.9 パーセンタイル値
C16	50.0 パーセンタイル値

<陽性判定>

これら 2 指標の両方を満たす場合を陽性と判定します。

<陽性判定後の対応>

陽性となった場合は、濾紙血再採血検査は行わず、精査医療機関での“即精密検査”とします。

精査医療機関では、血清中の C16 値、C18:1 値を測定し、両方とも $0.15 \mu\text{M}$ を越える場合、酵素活性測定と遺伝子解析により診断を確定させます。

(註) 上記指標およびカットオフ値は、軽症例も見逃さないということを重視して作成されています。一方 CPT2 欠損症には少ないながらも新生児期発症重症型があり、C16 や C18:1 が著しい高値、C0 (遊離カルニチン) 値が低値 (<10)、C3 値が著しい低値 ((C14/C3 比が著しい高値) を呈します。これらの異常値を示す陽性例については、急性発症していないか、あるいは一般生化学的検査で異常 (低血糖・高アンモニア血症) がないかを至急確認する必要があります。

なお、成育医療研究センター／マススクリーニング研究室長・但馬剛先生が最近発表された CPT2 欠損症に関する論文で、下記の指標もスクリーニングに有用と指摘されています。上記 2 指標と共に追加スクリーニング指標としてモニターすることを推奨致します。

<試用スクリーニング指標>	<カットオフ値>
C14/C3	99.9 パーセンタイル値

[参考論文]

Tajima G, et al: Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16 + C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity. Mol Genet Metab. 2017 [Epub ahead of print]

([http://www.mgmjournal.com/article/S1096-7192\(17\)30329-3/fulltext](http://www.mgmjournal.com/article/S1096-7192(17)30329-3/fulltext))

平成 28 年 9 月 27 日

タンデムマス・スクリーニング実施施設
検査担当者 各位

日本マススクリーニング学会精度保証委員会
委員長 花井 潤師
日本マススクリーニング学会技術部会
部会長 田崎 隆二

CPT2 欠損症のタンデムマス法スクリーニングについて(対応とお願い)

日頃から、先天性代謝異常等スクリーニングに関する精度管理事業並びに日本マススクリーニング学会技術部会の運営につきまして、ご理解とご協力をいただき誠にありがとうございます。

9月19日付で新生児スクリーニング精度管理合同委員会委員長 重松陽介先生から発出されました文書(以下、「合同委員会提言」)に関連して、日本マススクリーニング学会技術部会として、内容の補足と今後の対応について説明させていただきます。

来年度から一次対象疾患となる CPT2 欠損症は、これまで、日本マススクリーニング学会誌に掲載された論文で報告された指標とカットオフ値を参考に、各施設の測定値分布等に応じて、独自にカットオフ値を設定されてきたところです。

今回の合同委員会提言では、軽症例も見逃さないということを重視して、パーセンタイル値をもとに、 $(C16+C18:1)/C2$ と C16 によるいわゆるアンド判定と即精検を推奨しております。

しかしながら、現状ではほとんどの施設で $(C16+C18:1)/C2$ 比のカットオフ値は 0.6 程度であり、年度途中での 99.9%タイル値への変更は、著しい精査率の増加により、混乱を招く可能性があります。

一方、合同委員会提言には、新たな指標として、 $C14/C3$ 比を追加の指標として推奨していますが、技術部会理事の施設間での調査結果から、この指標と $(C16+C18:1)/C2$ との組み合わせによる判定を用いることで、低い偽陽性率で患者を検出できる可能性が確認されております。

以上のことから、技術部会としては、CPT2 スクリーニングでは直ちにパーセンタイル値へのカットオフ値の変更はせずに、来年度から新指標として、 $(C16+C18:1)/C2$ 比と $C14/C3$ 比の組み合わせを導入できるように各検査施設での検討をお願いしたいと考えています。この検討を実施していただくために、今回、CPT2の新しい指標とカットオフ値の検討のための「CPT2用一括ヒストグラム作成シート」を用意しましたので、下記手順により、ルーチン検査で測定している C3とC14から、 $C14/C3$ 比を計算し、 $(C16+C18:1)/C2$ 比との組み合わせによる判定による陽性率のシミュレーションを行っていただくようお願いいたします。

併せて、各検査施設での検討データと設定されたカットオフ値を共有することにより、新しい指標の

カットオフ値の妥当性の検証も可能なことから、検討結果を送付いただき、全国の検査施設のカットオフ値等を集計し還元させていただきたいと思っておりますので、検査施設の皆様のご協力をどうぞよろしくお願いいたします。

記

CPT-2 新指標検討用「一括ヒストグラム作成シート」による判定指標の検討手順

- ① 以下の URL から「一括ヒストグラム作成シート」(ver1.8)をダウンロードしてください。
 - [http://twweb.systemk.net/tandemweb/tandem/download/CPT2_追加-TMS-一括ヒストグラム作成シート\(Ver1.8\).zip](http://twweb.systemk.net/tandemweb/tandem/download/CPT2_追加-TMS-一括ヒストグラム作成シート(Ver1.8).zip)
- ② 別紙「一括ヒストグラム作成シート」(ver1.8)の使い方を参考に、平成 28 年度検査結果について処理してください。
- ③ 「取り込み設定」シートで、カットオフ値 1-4 を適宜変更して、「RoLC」シートで陽性率を確認してください。
 - 検討するカットオフ値としては、99.9%値前後を中心に振った値です。
 - 例えば、99.9%値が「0.37」だった場合、0.35、0.4 などと設定することです。
- ④ 「集計一覧表」シートの上方にある「CPT2 結果出力」ボタンにより、「RoLC」シートを保存してください。「CPT2 検討」に施設名を付加してください。
- ⑤ 下記連絡先まで、「CPT2 検討-施設名」ファイルをメール添付で送信してください。

お忙しい時期とは存じますが、期限は以下とさせていただきます。
ご協力ほどどうぞよろしくお願いいたします。

送付期限：平成 29 年 10 月 31 日(火)

作業担当： 技術部会理事 花井潤師（責任者）、福士 勝、石毛信之、九曜雅子、田崎隆二

連絡先・送信先： 北海道薬剤師会公衆衛生検査センター 花井潤師
電話： 011-824-1348 メール： hanai@douyakken.or.jp

※CPT-2 新指標検討用「一括ヒストグラム作成シート」(ver1.8)の使い方

基本的な使い方は、通常の「一括ヒストグラム作成シート」と同じです。

【特徴】

- このワークシートは、CPT-2 の新たな判定指標として、C14/C3 比について処理するものです。
- 普段測定している指標 C3, C14 をもとに、ワークシート内で C14/C3 比を計算し、ヒストグラムを作成するものです。
- 「RoLC」のシートで、(C16+C18:1)/C2 比、C14/C3 比の組み合わせで 2x2 表を作成し、陽性率をシミュレーションします。

【違う点】(通常の「一括ヒストグラム作成シート」との比較)

- ① 「取り込み設定」の設定表で、紫色のセルの指標は対応するシート内で、自動的に計算されます(通常、「xxx」は変更しないでください)。
- ② 黄色セルのタンデムデータファイルの列(J列)に対応する指標のセル列を入力してください。
- ③ すでに C14/C3 比(紫色のセルの指標)を測定している場合は、他の指標と同じくタンデムデータファイルの列を設定してください(「xxx」に上書きしてください)。

【一括ヒストグラム作成シート(Ver1.6)からの修正内容】

- CPT2 の新たな指標として、C14/C3 を処理できるよう、通常測定している C14 と C3 から比を計算するようにした。
- (C16+C18:1)/C2 と C14/C3 比の and 判定による陽性率をシミュレーション可能とした。
- Tyr, Arg の指標を削除した。
- 上記の変更に伴い、項目のセル位置を変更した(設定表の赤字部分)。

連絡先： 北海道薬剤師会公衆衛生検査センター 花井潤師
電話： 011-824-1348 メール： hanai@douyakken.or.jp

2017年10月11日

CPT2欠損症のタンデムマス法スクリーニングへの対応について：補足

新生児スクリーニング精度管理合同委員会
委員長 重松陽介

本年9月19日付で当委員会から各自治体並びに指定検査機関へお送りした「CPT2欠損症のマススクリーニングに関する対応方針について」は、9月27日に日本マススクリーニング学会精度保証委員会・技術部会からの「対応とお願い」にて補足がなされたところですが、その後も質疑が寄せられているため、追加説明をさせていただきます。

ご承知の通り、CPT2欠損症については、2011年3月31日に示された厚生労働省母子保健課長通知では、対象疾患（いわゆる「一次対象疾患」）には含まれなかったため、各自治体でのタンデムマス法導入以降、これを実際にスクリーニングするか否かについては、地域によって対応が異なる状況が生じていました。一次対象疾患から外れたのは、タンデムマス法による新生児マススクリーニングの試験研究にて、当初用いられていた指標（ $C16 \geq 6.3 \text{ nmol/mL}$ and $C18:1 \geq 3.0 \text{ nmol/mL}$ ）の感度が不十分であると判断されたためですが、偽陰性発症例の初回濾紙血分析データを基に、新たな指標として（ $C16 + C18:1$ ）/ $C2 \geq 0.62$ and $C16 \geq 3.0 \text{ nmol/mL}$ が考案され、2011年頃から使用されてきました。この新指標による陽性例の確定診断結果を集積したところ、偽陰性のリスクは著しく低減されるものの、十分な感度を確保するカットオフ設定では、少なからぬ偽陽性（保因者を含む）を生じることが示されています。

*これらのデータをまとめた論文は、9月27日付の文書送付時に提供したものです。

Tajima G, et al: Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16+C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity. Mol Genet Metab. 2017, in press (doi: 10.1016/j.ymgme.2017.07.011)

一方、2014～2016年度の厚生労働科学研究（山口班）の調査によって、CPT2欠損症を対象疾患から外している地域で、急死した小児が本疾患と診断された事例が多発していることが明らかとなり、このような地域差を解消して全国一律のマススクリーニングを実現することは、喫緊の課題に位置付けられました。これら一連の知見に基づく要望を繰り返した結果、本年7月7日、厚生労働省母子保健課長通知「新生児マススクリーニング検査（タンデムマス法）の対象疾患の追加について」が発出されましたが、そこに至るまでには、「見逃しなくスクリーニングできること」「発見された患者を追跡して、乳幼児期の急死等を防ぐ効果を検証するこ

と」などを強く要請されています。

当委員会は以上のような経緯に鑑みて、CPT2 欠損症マススクリーニングに関する 9 月 19 日および 27 日の文書の内容について、さらに補足を行うこととしました。すなわち、各指定検査機関におかれては、以下のような方針で対応いただけるよう、改めてお願いするものです。

(1)指標とカットオフの設定に関して

上掲の論文で検討した陽性判定基準では、見逃しを防ぐことを優先したところ、偽陽性も増加する結果となりました。これらのカットオフ値は、福井大学での測定値分布上は、次のような設定となっています。

$$(C16 + C18:1)/C2 \geq 0.62 \rightarrow 99.9 \text{ パーセンタイル}$$

$$C16 \geq 3.0\text{nmol/mL} \rightarrow \rightarrow \rightarrow 79.5 \text{ パーセンタイル}$$

これらのうち主たる指標は $(C16 + C18:1)/C2$ であり、9 月 19 日の文書では、見逃し防止の観点から、C16 については陽性判定基準をさらに緩和するため、各検査機関の測定値分布に照らして、

$$(C16 + C18:1)/C2 \geq 99.9 \text{ パーセンタイル and } C16 \geq 50.0 \text{ パーセンタイル}$$

という基準値に設定していただく方針を提示したところですが、しかしながら、9月27日の文書に言及のある「技術部会理事の施設間での調査結果」によれば、このパーセンタイル設定を適用すると、陽性率が 0.06～0.08% 程度と非常に高くなり、偽陽性が多くなることが懸念されます。そこで、直ちに各検査機関一律に採用を求めることは控え、検査機関ごとに測定値のヒストグラム作成と陽性率のシミュレーションを要請する方針へ修正しました。また、上掲論文では、より高い感度・特異度が期待できる新たな指標候補として C14/C3 が提案されており、and C16 に替えて and C14/C3 を採用することを見込んで、このヒストグラム作成も同時にお願いした次第です。

一方、同じ「技術部会理事の施設間での調査結果」では、 $(C16 + C18:1)/C2 \geq 0.62$ and $C16 \geq 3.0\text{nmol/mL}$ という数値を適用すると、逆に陽性例がゼロとなっていました。このことから、これまですでに CPT2 欠損症のマススクリーニングを実施している検査機関で、 0.62 and 3.0nmol/mL という数値をそのまま流用している場合は、自施設での陽性率や測定値分布との

関係进行评估して、著しく不適切な設定となっていないか確認いただくことをお願いしたいと思います。

(2)陽性例の精査の進め方について

他の脂肪酸代謝異常症についても言えることですが、初回採血で CPT2 欠損症が陽性となった場合、血液濾紙の再採血を行うと、一般的に生化学的異常が分かりにくくなる傾向が認められます。従って、指標値の異常度が比較的軽度であるようなケースでは、偽陰性を生じる可能性が懸念されるところです。このようなリスクを回避する方策として、当委員会では、CPT2 欠損症の初回陽性例は精査対象とし、より感度の高い血清でのアシルカルニチン分析の実施を推奨しましたが、これに対して「指定検査機関の多くでは血清アシルカルニチン分析を実施できる状態にない」ことに関する質疑が寄せられました。そこで、血清分析および他の確定検査の進め方について、以下の通り補足します。

a)血清アシルカルニチン分析

ごく一部の自治体・検査機関を除いて、血清アシルカルニチン分析の実施は、技術的に可能であったとしても、費用が支払われるようになる見通しが立たない状況であると思います。この検査は保険診療項目として1,176点の算定が認められていますが、専門医による結果の判定が可能な医療機関で分析することが条件とされており、実際に算定できるのは、NPO 法人タンデムマス・スクリーニング普及協会本部（＝島根大学小児科）または福井支部（＝福井大学小児科）へ検体を提出した場合に限られます。従って、初回陽性例を要精査とした後は、精査医療機関から同協会へ血清分析を依頼するよう、担当医への案内をお願いします。

連絡先:タンデムマス・スクリーニング・コンサルテーションセンター(電話:03-3376-2550)

なお、すでに新生児スクリーニングプログラムのフォローアップの一環として無料、有料にかかわらず要精密検査例の血清検査を実施している検査施設におかれましては、これまでと同様に精密検査医療機関の専門医との緊密な連携のもとで検査を継続されるようお願いいたします。

b)遺伝学的検査（酵素機能測定・遺伝子解析）

血清アシルカルニチン分析の結果、CPT2 欠損症の可能性が疑われる場合は、酵素機能測定や遺伝子解析による確定診断が必要となります。これらは「遺伝学的検査」に相当し、タンデムマス法による新生児マススクリーニングの一次対象疾患については、検査料として3,880点を健康保険で算定可能ですが、CPT2 欠損症は収載されていないのが現状です。これについては、本年度からの厚生労働行政推進調査事業費補助金「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」班（代表：国立成育医療研究センター研究所マスキリーニング研究室・室長・但馬 剛；電話 03-5494-7133）にて対応します。

b-1) 酵素機能測定

CPT2 酵素機能の評価法として、国内では現在、以下の検査が可能です。

- ・ CPT2 活性測定（広島大学小児科） 必要検体＝末梢血（リンパ球）
- ・ 脂肪酸代謝能測定（福井大学小児科） 必要検体＝末梢血（リンパ球）
- ・ 脂肪酸代謝能測定（島根大学小児科） 必要検体＝皮膚生検組織（線維芽細胞）

実際の流れとしては、福井大学または島根大学で血清アシルカルニチン分析を実施し、その結果報告に際して、上記3施設いずれかでの酵素機能測定を精査担当医師へ案内することになります。

b-2) 遺伝子解析

CPT2 遺伝子解析は、血清アシルカルニチン分析・酵素機能測定の結果を踏まえて、報告者から精査担当医師へ案内することになります。以下の施設へ依頼することが可能で、いずれも厚生労働科学研究班の研究分担者・研究協力者が所属しています。

東北大学小児科／岐阜大学小児科／島根大学小児科／国立病院機構呉医療センター小児科

(3) 検体の輸送に関して

これは精査医療機関の判断で適宜対応していただくこととなります。一般的には、希少疾患の研究的検査などについては、病院が輸送費を負担している場合が多いと思われます。

以上、説明が長くなりましたが、各指定検査機関におかれましては、CPT2欠損症陽性が生じた場合は、次の文書を精査担当医師へ提供して、精査手順の案内としてください。ご協力の程よろしくお願い申し上げます。

新生児マススクリーニング 精査を担当される先生へ

カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2 (CPT2) 欠損症の 精査・診断の進め方に関するご案内

謹啓

平素より新生児マススクリーニングへのご協力ありがとうございます。さて、

2017年7月7日、厚生労働省母子保健課長より、

「新生児マススクリーニング検査（タンデムマス法）の対象疾患の追加について」

という通知が発出され、各自治体に対して、CPT2 欠損症を対象疾患に加えることが勧められました。

これを受けて、日本マススクリーニング学会、国立成育医療研究センター、NPO 法人タンデムマス・スクリーニング普及協会の三者で構成する「新生児スクリーニング精度管理合同委員会」は、陽性例への対応について協議を行い、下記のような方針の採用をお願いすることとなりました。精査を担当される先生におかれましては、ご理解とご協力を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

新生児スクリーニング精度管理合同委員会

委員長 重松 陽介

記

1. 血液濾紙の再採血による検査の省略

本疾患については、生後の日齢が進んで哺乳が確立するにつれて、マススクリーニング指標の異常度が軽減していく傾向が認められます。特に血液濾紙による再検査では感度が不十分になる可能性が懸念されるため、初回血液濾紙で陽性となった新生児には、精査医療機関を受診いただき、一般的な状態評価のための診察・血液検査等に加えて、より感度の高い「血清アシルカルニチン分析」を実施ください。

本検査は保険診療項目として収載されていますが、規定の1,176点を算定するための検査施設条件が付されており、国内の現状では NPO 法人タンデムマス・スクリーニング普及協会へ依頼していただく必要があります。分析と結果判定は、同協会本部（島根大学小児科）または

福井支部（福井大学小児科）で行われ、報告書が返送されます。

手続き等の詳細については、タンデムマス・スクリーニング・コンサルテーションセンター（電話：03-3376-2550）へお尋ねください。

なお、すでに新生児スクリーニングプログラムのフォローアップの一環として無料、有料にかかわらず要精密検査例の血清検査を実施しているスクリーニング検査施設では、これまでと同様に精密検査医療機関の専門医の先生との緊密な連携のもとで検査は継続されます。それ以降の確定検査に関しては、以下の説明に従って検査を進めてください。

2. 血清アシルカルニチン分析以降の確定検査

上記の血清アシルカルニチン分析を依頼されれば、結果に応じて判定医が、そこから先の確定検査方針についてアドバイスしますので、それを参考に酵素機能測定や遺伝子解析の実施を検討していただくこととなります。新生児マススクリーニングの対象疾患については、遺伝学的検査料（3,880点）が保険収載されていますが、現在のところCPT2欠損症は適用対象に含まれていません。この点については、前掲の母子保健課長通知にて「当面は、厚生労働科学研究費補助金により精密検査を実施することとしている」という対処方針が示されています。これは本年度からの厚生労働行政推進調査事業費補助金「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」班（代表：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・但馬 剛）が確定検査に対応することを指しています。

具体的には、研究班の班員が所属している以下の施設で検査の実施が可能です。

- ・ CPT2 活性測定： 広島大学小児科 必要検体＝末梢血（リンパ球）
- ・ 脂肪酸代謝能測定： 福井大学小児科 必要検体＝末梢血（リンパ球）
- ・ 脂肪酸代謝能測定： 島根大学小児科 必要検体＝皮膚生検組織（線維芽細胞）
- ・ CPT2 遺伝子解析：
 東北大学小児科／岐阜大学小児科／島根大学小児科／国立病院機構呉医療センター小児科

実施すべき項目と依頼先については、血清アシルカルニチン分析結果の報告医とご相談いただくか、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（電話 03-5494-7133）へご連絡ください。

分担研究課題名：新生児マススクリーニング (NBS) の全国標準化に関する研究
研究分担者： 但馬 剛 (国立成育医療研究センター)

タンデムマス・スクリーニング検査の標準化と精度管理

重松 陽介 (福井大学医学部小児科・客員教授)

研究要旨：タンデムマス・スクリーニングの精度管理について、NPO 法人を通じた外部精度管理、および検査施設の現地調査実施に関与した。検査施設の濾紙血中代謝物測定値には、機器や試薬などの違いを含めた諸種の要因によりバラツキが見られ、外部精度管理検査における分析精度にも施設差が見られた。スクリーニングシステムの向上には、外部精度管理方法の改良や機器・試薬メーカーの支援の質の改善が必要と考えられた。更にこれらの改善を目指す取り組みと共に、二次検査法の導入普及を進めていく予定である。

研究協力者

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)
石毛信之 (東京都予防医学協会小児スクリーニング科科长補佐)
稲岡一孝 (大阪母子医療センター医療技術部特任職員)

A. 研究目的

タンデムマス・スクリーニングを実施している検査施設が、必ずしも日本マススクリーニング学会の検査施設基準を満たしていない現状を踏まえ、見逃しを起こさない、またスクリーニング対象者に無用な不安を惹起しないような良好な精度を保証する体制が望まれる。この体制を実現するために、外部精度管理体制を整備し検査システムの標準化に取り組む必要がある。

B. 研究方法

1. タンデムマス・スクリーニング普及協会が自治体から受託している精度管理事業に対して提言を行うため、外部精度管理に必要な検査用濾紙血の仕様、検査方法、データ収集方法、データ評価方法を検討した。
2. 外部精度管理事業などで明らかになっている検査施設毎の測定データの乖離を最小化

するため、測定法の実態を再評価し、標準化方法を検討した。

3. 見逃しを防止し偽陽性率を低減するための適正なカットオフ値の設定が可能となるように、発見患者データを収集し、検査施設毎のカットオフ値を再評価した。また、偽陽性率を低減させるために新たに追加した指標の再評価を行った。

4. 偽陽性率を低減し、精密検査での的中率を向上させるための二次検査法を開発し、運用方法を検討した。

C. 研究結果

1. 外部精度管理：健常新生児の低濃度、カットオフ濃度、患者での中濃度、患者での高濃度という4濃度の検査濾紙血を精度管理に用いること、日内変動と日間変動を評価するために1日5回で5日間測定を実施することが取り決められた。測定で得られるデータを処理するためのサーバーシステムと統計学的評価法が策定され、検査施設での検体処理および機器分析状況を評価することになった。

2. 標準化に向けた検討結果：前年度までの外部精度管理(1日2回で10日間測定)評価において、測定値のバラツキが大きかった施設の現地調査を実施し、分析方法や機器分析法の習熟不足などを確認することが出来た。また、スクリーニング指標の検査施設での測定値は、

統計学的に容認される範囲を超えてばらついている実態が明らかとなった。この乖離については、使用されている検査キットや検査機器の種類により特徴が見られた。検査施設の分析はキットメーカーや機器メーカーの支援に依存するところが大きく、その支援体制や支援内容について、実態調査が必要と判断された。

3. カットオフ値の適正化：内部精度管理データ及び患者データの収集が行われており、発見患者での指標の最低値とカットオフ値を標準化して比較する試みが行われているが、収集された患者データが必ずしも初回濾紙血での測定値では無いことがあり、明確な比較が出来ていなかった。標準化に向けた取り組み自体は適切であるので、更に初回濾紙血での測定値の収集を進めたうえでカットオフ値を評価することになった。CPT2 欠損症スクリーニングにおいては、正常検体測定値分布の統計値を用いてカットオフ値を設定したので、標準化は出来ているといえる。

VLCAD 欠損症スクリーニングにおける偽陽性率低減のための新指標について、スクリーニング発見患者データで検証したところ、 $C14:1/C14 > 1.0$ という判定法を用いると偽陰性になる症例が存在した（表1）ので、カットオフ値の調整が必要であった。

4. メチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症関連疾患に対する二次検査法について、LC カラムの選択やサンプル調製法においてシステムの安定性を向上させる知見が得られたので、普及に向けて取り組む基盤が出来た。

D. 考察

タンデムマス法での濾紙血中代謝物測定値には、機器や試薬などの違いによりバラツキが生じる。ただ、試料調製法や機器調整法を標準化すればバラツキは統計学的に容認できるレベルに収めることが出来ると考えられるので、その方法を関係者が協議して確立する必要がある。また、タンデムマス・スクリーニング検査施設での年間分析検体数はおよそ 4,000～100,000 と幅があり、分析数の少ない施設での分析体制には解決すべき課題が存在する。迅速な分析が行われていなかったり、検査担当者のトレーニングが不十分であったり、検査施設運営者の検査に関する理解が不足していたりといった点である。そのような状況において、検

査施設の分析担当者の分析法習熟度を向上させる仕組みについては、例えば業務引き継ぎマニュアルの策定とか、メーカーによる機器講習機会の提供などが必要と考えられる。

E. 結論

検査施設の濾紙血中代謝物測定値には、機器や試薬などの違いを含めた諸種の要因によりバラツキが見られ、分析精度も必ずしも良好とはいえなかった。スクリーニングシステムの向上には、外部精度管理方法の改良や機器や試薬メーカーの支援の質の改善が必要と考えられ、二次検査法の開発普及とともに、更にこれらの点での取り組みが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 重松陽介、但馬剛：CPT2 欠損症の一次対象疾患化に向けて。日本マススクリーニング学会雑誌。27(3)：25-30, 2017.
2. Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Sakura N, Maruyama S, Noguchi A, Awaya T, Ishige M, Ishige N, Musha I, Ajihara S, Ohtake A, Naito E, Hamada Y, Kono T, Asada T, Sasai H, Fukao T, Fujiki R, Ohara O, Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Takayanagi M, Hata I, Shigematsu Y, Kobayashi M: Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16+C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity. *Mol Genet Metab.* 122(3): 67-75, 2017.
3. 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 Hum Genet.* 62(9): 809-814, 2017.
4. 香川 礼子, 原 圭一, 但馬 剛, 重松 陽介, 藤原 紗季, 森岡 千代美, 吉井 千代子: マスクリーニング初回陽性・再採血正常の後に発症したビタミン B12 欠乏症の乳児例。日本マス・スクリーニング学会誌。27(1)：63-67, 2017.

2. 学会発表

1. 重松陽介：CPT2 欠損症の一次対象疾患化に向けて．シンポジウム 2：タンデムマススクリーニングの現状と課題．第 44 回日本マススクリーニング学会．秋田市，2017．日本マススクリーニング学会雑誌．27(2)：40，2017．
2. 花井潤師、福士勝、石毛信之、田崎隆二、重松陽介、山口清次：Web 解析システムによる内部精度管理の構築．シンポジウム 2：タンデムマススクリーニングの現状と課題．第 44 回日本マススクリーニング学会．秋田市，2017．日本マススクリーニング学会雑誌．27(2)：41，2017．
3. 石毛信之：鑑別診断のための 2 次検査・特殊検査体制．シンポジウム 2：タンデムマススクリーニングの現状と課題．第 44 回日本マススクリーニング学会．秋田市，2017．日本マススクリーニング学会雑誌．27(2)：43，2017．
3. 湯浅光織、磯崎由宇子、畑郁江、大嶋勇成、重松陽介、原圭一、但馬剛：初回濾紙血での重症度評価が困難であった VLCAD 欠損症の一例．第 44 回日本マススクリーニング学会．秋田市，2017．日本マススクリーニング学会雑誌．27(2)：57，2017．
4. 香川礼子、但馬剛、原圭一、畑郁江、重松陽介、藤原紗季、森岡千代美、吉井千代子．リンパ球 MCAD 活性測定では非患者と判断された C8 高値遷延例の遺伝子型と脂肪酸酸化能試験．第 44 回日本マススクリーニング学会．秋田市，2017．日本マススクリーニング学会雑誌．27(2)：59，2017．

5. 原圭一、但馬剛、津村弥来、香川礼子、岡田賢、佐倉伸夫、畑郁江、重松陽介．CPT-2 欠損症のマススクリーニング：(C16+C18:1) / C2 の有用性の検討．第 44 回日本マススクリーニング学会．秋田市，2017．日本マススクリーニング学会雑誌．27(2)：60，2017．
6. 荒尾正人、山崎太郎、原嶋宏子、高田綾、齋藤一之、重松陽介、原圭一、但馬剛、大竹明．脂肪酸酸化異常症と乳幼児突然死：タンデムマスは予防に役立っているか．第 59 回日本先天代謝異常学会総会．川崎市．2017．日本先天代謝異常学会雑誌．33. 161，2017．

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

表1 VLCAD欠損症患児のスクリーニング初回濾紙血での指標値

VLCAD欠損症患児	初回濾紙血 (カットオフ値)					VLCAD活性(%) [広島大学]
	C14:1 (<0.40)	C2	C14:1/C10 (<1.0)	C14:1/C12 (<1.0)	C14:1/C14 (<1.0)	
症例1 (検査施設測定値)	0.40	16.7	2.67	1.25	1.18	5
(福井大学測定値)	0.46	15.6	5.11	1.39	0.98	
症例2 (検査施設測定値)	0.39	8.8	3.25	1.50	1.63	24
症例3 (検査施設測定値)	0.74	14.1	3.52	1.85	1.85	13
症例4 (検査施設測定値)	1.81	16.2	12.93	4.11	1.87	21
症例5 (福井大学測定値)	4.57	12.4	13.44	6.35	1.07	11

分担研究課題名：新生児マススクリーニング(NBS)の全国標準化に関する研究

研究分担者： 但馬 剛 (国立成育医療研究センター)

CPT2 欠損症の新指標 C14/C3 比の検討

花井潤師：一般財団法人 北海道薬剤師会公衆衛生検査センター・技術顧問

研究要旨

CPT2 欠損症の新たな指標となる C14/C3 比について、全国 34 施設から 2016 年度の測定結果から C14/C3 比を算出し、その有用性と適正なカットオフ値を検証した。CPT2 欠損症の判定においては、各施設の測定値分布に応じて、C14/C3 比と (C16+C18:1)/C2 比の 99.9%値をカットオフ値とし、その両方陽性(アンド判定)とすることで、偽陽性を低減し、患児を良好に検出できることが確認された。

研究協力者

重松陽介：福井大学客員教授
石毛信之：東京都予防医学協会小児スクリーニング科科长補佐
稲岡一孝：大阪母子医療センター医療技術部特任職員
富士 勝：札幌イムノダイアグノスティックラボラトリー・所長
九曜雅子：富山県衛生研究所・がん研究部長
田崎隆二：化学及血清療法研究所・検査総轄

A. 研究目的

タンデムマス・スクリーニングの新たな 1 次対象疾患として、CPT2 欠損症が対象となることから、スクリーニングの新たな指標として期待される C14/C3 比について、判定指標としての有用性及びそのカットオフ値について検討した。

B. 研究方法

スクリーニング実施機関ではこれまで、C14/C3 比は測定していないことから、通常測定している指標の C3 と C14 から C14/C3 比を求めることとして、2016 年度の結果をもとに集計し解析を行った。

具体的には、技術部会作成の一括ヒストグラ

ム作成シートにより、C16, C14/C3 比, (C16+C18:1)/C2 比のヒストグラム、2x2 分割表による陽性率とカットオフ値の推定、タンデム検査 Web 解析システムにて、測定値分布、患者最小推定値、カットオフ値 Z スコアなどを作成した。

(倫理面への配慮)

該当なし

C. 研究結果

検査実施機関 34 施設からの 2016 年度のタンデムマス検査結果から C16, C14/C3 比, (C16+C18:1)/C2 のヒストグラム及び統計データを収集した。総検体数は 917,366 件であった。

1. C14/C3比の判定指標としての有用性

これまで、CPT2欠損症の指標としては、福井大学医学部重松教授が作成した標準カットオフ値 (C16>3.0 μ M and (C16+C18:1)/C2比>0.62、日本マススクリーニング学会誌：21(3), 13-18, 2011) が用いられてきた。今回、新カットオフ値として、C16>50%値と(C16+C18:1)/C2比>99.9%値、C14/C3比>99.9%値と(C16+C18:1)/C2比>99.9%値の組合せによる判定における陽性率を2x2分割表により検討した(表1)。その結果、全施設の平均として、C14/C3比>99.9%値と(C16+C18:1)/C2比>99.9%

値の両方陽性率は、各指標の陽性率0.1%よりも1/10程度低い0.0064%となった(表2)。

2. (C16+ C18:1)/C2比のカットオフ値

これまで標準カットオフ値として、(C16+C18:1)/C2比 >0.62 が推奨されていたため、各施設の測定値分布によらず、カットオフ値が設定されていたが、99.9%値を用いることで、測定分布に応じた設定となった(図1)。このことは、Web解析システムでの患者最小推定値の解析結果からも、現行のカットオフ値では、カットオフ値と患者最小推定値との差(離れ具合)が施設により異なっていたのに比べ、99.9%値をカットオフ値にすることでその差がほぼ均等になることが確認された(図2)。

3. C14/C3比のカットオフ値

新たな指標となるC14/C3比のカットオフ値は99.9%値に設定することで、各施設の測定値分布に応じた設定になることが確認された(図3)。また、患者最小推定値の検討においても、カットオフ値との差がほぼ均等になることが確認された。

D. 考察

これまで、タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値は標準値が推奨されていたことから、各施設の測定値分布が考慮されておらず、実際には絶対値の違いやばらつきの違いが存在するため、必ずしも適正な設定になっていない可能性が考えられた。今回、初めての試みとして、CPT2欠損症のカットオフ値について、各施設の測定値分布の99.9%値を設定することとした。さらに、新たな指標として、C14/C3比を加え、(C16 + C18:1)/C2比との両方陽性(アンド

判定)による判定とした。この結果、各指標の陽性率0.1%に対して、アンド判定により、陽性率をその1/10程度に大幅に軽減できることが確認され、施設間の陽性率も大きな差異は認められなかった(図4)。また、Web解析システム中に登録されている患児5例と偽陽性例8例について、C14/C3比と(C16+C18:1)/C2比の2x2分割表を確認したところ、患児ではすべて両指標陽性の真陽性と判定され、偽陽性例ではすべて両指標陰性と判定され、良好に判定されることが確認された(表3)。

E. 結論

タンデムマス・スクリーニングの新たな一次対象疾患となるCPT2欠損症の検査指標として、従来指標とともにC14/C3比の有用性を検討した結果、C14/C3比と(C16+C18:1)/C2比のそれぞれ99.9%値のアンド判定により、偽陽性率を大幅に低減し、患児を良好に検出できることが確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 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：花井潤師，福士 勝，石毛信之，他：日本マスキング学会誌. 27(2), 173, 2017.

2. 学会発表

1) Web 解析システムによる内部精度管理の構築：第44回日本マスキング学会. 秋田市, 2016/8/26~27.

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表 1. CPT2 欠損症の検査指標のカットオフ値(全施設平均)

指標	従来	新カットオフ値			
	(全施設平均)	推奨	平均	最小	最高
C16	3.785	50%tile	2.254	2.030	2.616
(C16+C18:1)/C2	0.574	99.9%tile	0.441	0.337	0.654
C14/C3	-	99.9%tile	0.403	0.295	0.580

総検体数	917,366
施設数	34

表 2. CPT2 欠損症の検査指標の2x2分割表(全施設平均)

① 従来のカットオフ値による判定 (従来指標)

	C16		Total	率	両方陽性率	
	>3.785	<=3.785				
(C16+C18:1)/C2	>0.574	2	4	7	0.036%	0.013%
	<=0.574	4,747	22,544	27,291		
	Total	4,750	22,548	27,297		
	率	18.74%				

② 新カットオフ値による判定 (従来指標)

	C16		Total	率	両方陽性率	
	>2.441	<=2.441				
(C16+C18:1)/C2	>0.442	19	9	28	0.117%	0.082%
	<=0.442	11,277	15,992	27,269		
	Total	11,296	16,001	27,297		
	率	42.03%				

(カットオフ値は、推奨%値をもとに各施設が個別に設定したもの)

③ 新指標による判定 C14/C3 and (C16+C18:1)/C2

	C14/C3		Total	率	両方陽性率	
	>0.403	<=0.403				
(C16+C18:1)/C2	>0.441	2	25	27	0.098%	0.0064%
	<=0.441	26	27,245	27,270		
	Total	28	27,270	27,297		
	率	0.103%				

表 3. CPT2 欠損症患者・偽陽性児の陽性率

患者

③ 新指標による判定 C14/C3 and (C16+C18:1)/C2

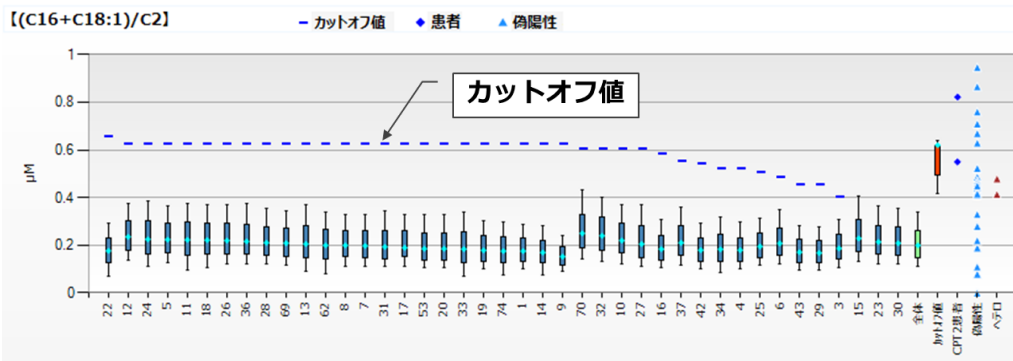
	C14/C3		Total	
	>0.403	<=0.403		
(C16+C18:1)/C2	>0.441	5	0	5
	<=0.441	0	0	0
	Total	5	0	5

偽陽性

③ 新指標による判定 C14/C3 and (C16+C18:1)/C2

	C14/C3		Total	
	>0.403	<=0.403		
(C16+C18:1)/C2	>0.441	0	4	4
	<=0.441	0	4	4
	Total	0	8	8

【現行のカットオフ値】



【99.9%値をカットオフ値と設定】

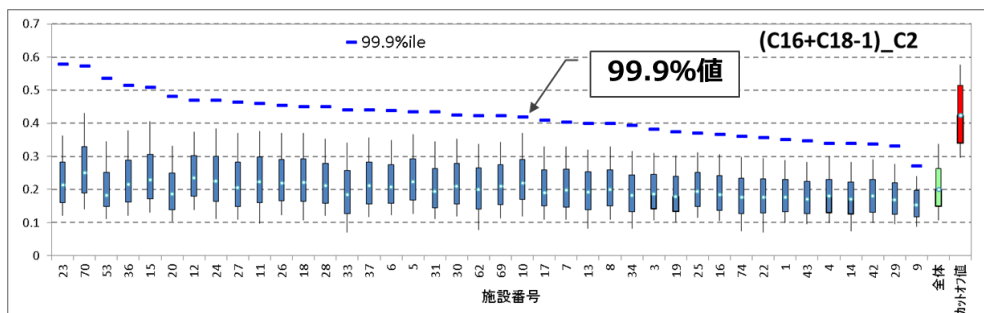
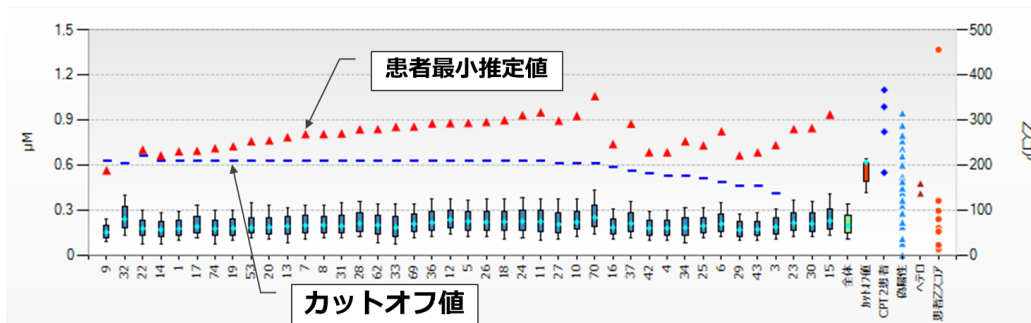


図 1. (C16+C18:1)/C2 比のカットオフ値と測定値分布

【現行のカットオフ値】



【99.9%値をカットオフ値と設定】

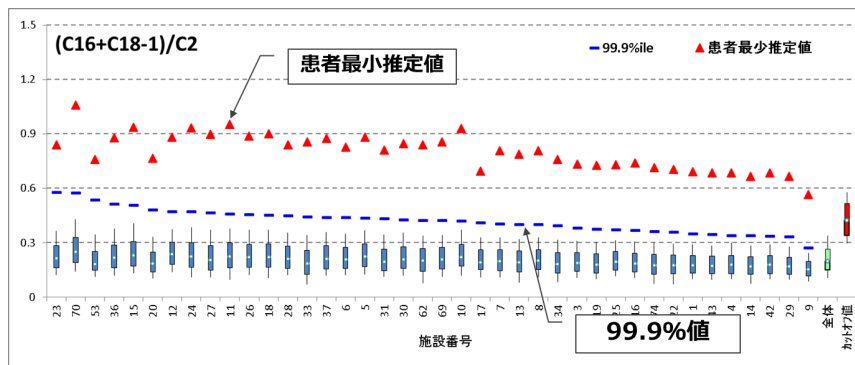


図 2. (C16+C18:1)/C2 比の 99.9%値と患者最小推定値

【99.9%値をカットオフ値と設定】

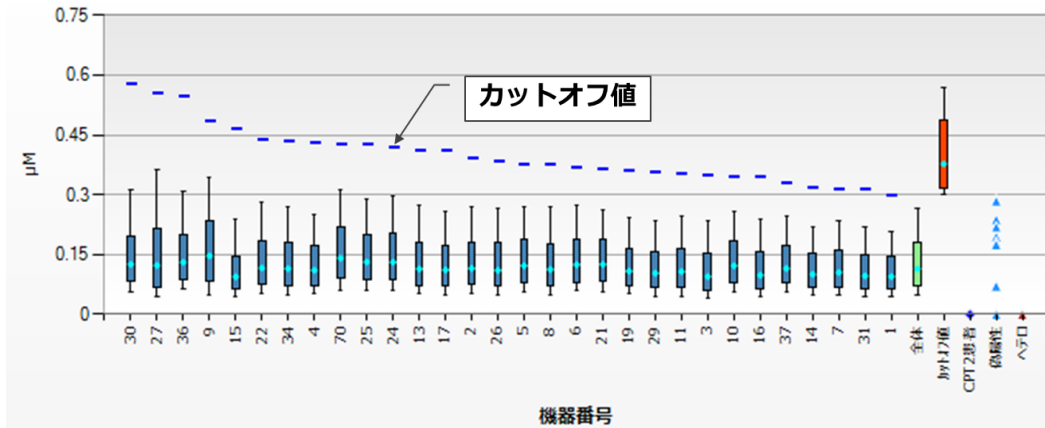


図 3. C14/C3 比のカットオフ値と測定値分布

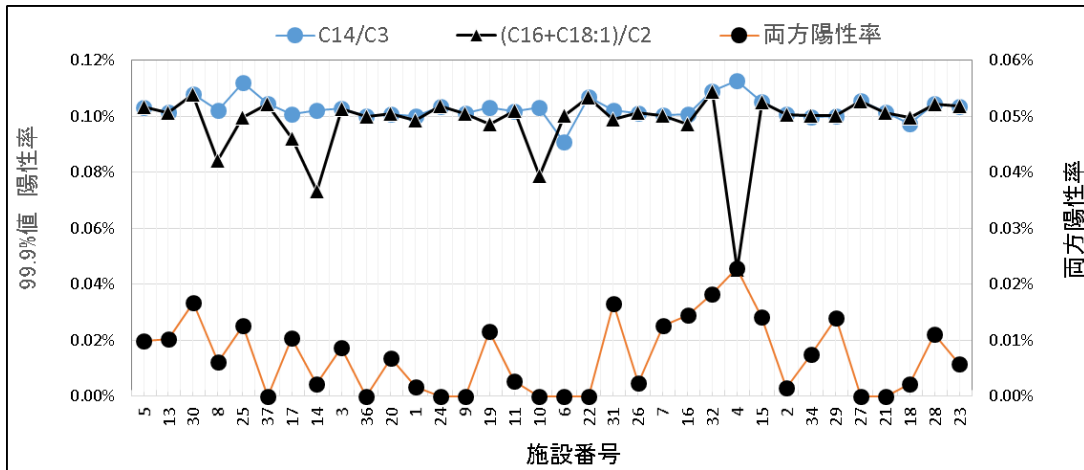


図 4. CPT2 欠損症判定の陽性率

分担研究課題名：新生児マススクリーニング(NBS)の全国標準化に関する研究

研究分担者： 但馬 剛(国立成育医療研究センター)

二次検査法の有用性と問題点の検討

石毛 信之(公益財団法人東京都予防医学協会・科長補佐)

研究要旨：1977年にGuthrie法による先天性代謝異常症の新生児マススクリーニング(NBS)が開始されて間もなく、HPLC法等による二次検査法が開発されて偽陽性率の軽減、要精査例の的中率の向上に寄与してきた。タンデムマス・スクリーニング(TMS)が全国的に開始された現在も二次検査の実施は望まれているが普及には至っていない。そこで、東京都でこれまで検討してきたLC/MS/MS法を用いた二次検査法を例示し、その有用性と検査体制の普及に向けた課題について報告した。本法は上記の目的で有用であるが、検査体制の普及に至るまでには検査費用の負担や検査法導入時の支援について検討すべき課題があると考えられた。

研究協力者

稲岡一考：大阪府立病院機構 大阪母子医療センター・特任職員

重松陽介：福井大学医学部小児科・客員教授

福士 勝：札幌イムノダイアグノスティックラボラトリー・所長

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

九曜雅子：富山県衛生研究所・がん研究部長

田崎隆二：化学及血清療法研究所・検査総轄

コハク酸が定量できない。また、イソ吉草酸血症スクリーニングにおいては、薬剤性の偽陽性が多数報告されているがFIA法では偽陽性物質を分別することができない。これらの状況から、偽陽性率の軽減、検査精度・診断精度の向上を目的とした二次検査法の有用性が国内外から報告されている。そこで、NBS開始以降、これまで東京都予防医学協会(以下、本会)で実施してきた二次検査の変遷と、分離カラムを装着した液体クロマトグラフィータンデム質量分析(LC/MS/MS)法を用いて現在本会で試験運用中の二次検査法を例示し、その有用性と検査体制の普及に向けた課題について報告した。

A. 研究目的

2014年からタンデムマス質量分析計(タンデムマス)が先天代謝異常疾患の新生児マススクリーニングの一次検査法として全国で使用されている。しかしその分析法、すなわち分離カラムを装着しないフローインジェクション分析(FIA)法では幾何異性体(例：ロイシンに対するイソロイシン、アロイソロイシン)の分別定量はできず、また分析装置・検体前処理法の選択によっては一次対象疾患であるアルギニノコハク酸尿症の疾患特異的指標であるアルギニノ

B. 研究方法

東京都のNBSにおける先天代謝異常疾患マススクリーニングの二次検査は、アミノ酸・有機酸代謝異常症の一部の疾患疑い例が生じた場合に初回検査または再採血検査のろ紙血で高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法またはLC/MS/MS法にて行ってきた。ガラクトース血症疑い例についても二次検査を実施している。二次検査結果の妥当性については、NBS要精査例ならびにNBS外の依頼検査(本会では有料で

実施) 検体の担当医師から開示された診断結果・臨床経過と併せて評価した。

(倫理面への配慮)
該当なし。

C. 研究結果

1) 二次検査法の変遷

Guthrie 法による先天性代謝異常症の NBS 開始当初からの二次検査法の変遷の概要を表 1 に示した。NBS の一次検査法の変遷にしたがって二次検査法も変化してきた。ガラクトース検査では、Paigen 法実施期間に二次検査法であった酵素法が試薬キット化され、現在では一次検査法として全国に普及した。アミノ酸代謝異常症 3 疾患(フェニルケトン尿症、ホモシスチン尿症、メープルシロップ尿症)の検査では、Guthrie 法実施期間には HPLC 法が二次検査法であった。その後、TMS が実施されるまでの期間には HPLC 法が一次検査法として実施された。そしてアミノ酸・有機酸・脂肪酸代謝異常症 13 疾患以上が対象疾患として追加された TMS 導入(FIA 法にて実施)後には、本会を含めた一部検査施設においてアミノ酸高値例の二次検査法として HPLC 法が実施され、有機酸・脂肪酸代謝異常症の一部では LC/MS/MS 法による二次検査法が開発された。

2) 本会における 2017 年度の二次検査法の検討

本会における 2017 年度の検討について表 2 に示した。以下にその検討ならびに試験運用の成績の概要を述べる。

2-a. アミノ酸分析

東京都では 2012 年度にタンデムマス法を導入以降、2017 年度に至るまで、一次検査でシトルリン以外のアミノ酸高値例については HPLC 法で対応してきた。しかしながら分析装置の老朽化のためその代替が必要なことと、分析項目の拡大を目的として HPLC 法に替わる LC/MS/MS 法によるアミノ酸二次検査法の検討を行った。HPLC 法ならびに LC/MS/MS 法の分離カラム、測定対象物質の比較を表 3 に示した。LC/MS/MS 法では、シトルリン高値例の確認検査に加えて、本会のタンデムマスの FIA 法では分析不能であった、非誘導体化法によるアルギニノコハク酸定量が可能になり(図 1)、ホモシスチン(尿)、オロト酸などについても定量が可能となった。

2-b. C3 高値例への対応

C3 高値例ではプロピオン酸血症ならびにメチルマロン酸血症が疑われる。そのうちメチルマロン酸血症ではメチルマロニル CoA ムターゼ欠損症と VB12 代謝障害または VB12 欠乏症による病態が存在する。これらについては既報のメチルマロン酸分析に加えて、血中総ホモシステイン(tHcy)の分析が必須とされる。tHcy についても検体前処理法を検討し、アミノ酸分析と同一の分析条件で分析が可能となった(図 2)。MMA と tHcy の同時分析についても検討を進めたい。

2-c. C5 異性体分離、アシルグリシン分析

本法は 2-a/b とは異なり、既報の ScherzoSS-C18 カラム(Imtakt 社)を使用した分析である。

C5 高値例については、C5 異性体の分離検出ならびにイソバレリルグリシン(IVG)の検出を行うことで、ピバリン酸含有薬剤(セフカペンピボキシル等の抗菌薬ならびにシベレスタットナトリウム)による薬剤性の偽陽性例を除外することが可能である。本法開発以降 2017 年度までの検討では、C5 高値例の 90.8%が要再採血、要精査例から除外されることが判明した(表 4)。一方、3メチルクロトニルグリシン(3MCG)は、3メチルクロトニルグリシン尿症例にて著明に上昇することが判明している(表 5)ので、低出生体重 2 回目など、特に未熟児において出生後 1 ヶ月程度の期間を置いて採血された例のろ紙血 C5-OH 高値遷延例(初回 C5-OH 正常例)の判定時に有用と考えられた。

D. 考察

先天性代謝異常症 NBS において LC/MS/MS 法は、偽陽性例削減や鑑別診断を目的とした二次検査法として有用であることは国内外の報告で明らかで、今回例示した二次検査法の一部は学会等で報告されており、その有用性は評価されている。LC/MS/MS 法は、TMS に使用しているタンデムマスに分離カラムならびに装置構成によってはカラムオープンを追加することで分析可能となるため、一般の検査施設でも施しうる検査法である。しかし、その導入にあたっては初期投資を含めたコストが問題となると思われる。無用な要再採血、要精査の削減による医療費削減分から負担できる可能性も考えられる

が、本法導入時の費用対効果の評価について次年度以降の検討課題としたい。そして機器・試薬メーカーによる支援を得ることで本法の導入が容易になる可能性も考えられたので、これについても検討を進めたい。

E. 結論

LC/MS/MS法による代謝異常疾患の二次検査法の開発までの経緯と、現状（本会で開発中の検査法の提示）、二次検査体制の整備に向けた課題について報告した。いずれの分析法も、TMSが全国で導入された現在において有用な分析法であるが、導入するまでの課題もあり、今後の継続的な検討を要すると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) LC/MS/MS法によるイソ吉草酸血症の2次検査法の有用性—ろ紙血 C5 アシルカルニチン異性体とイソバレリルグリシン同時分析法—: 石毛信之, 渡辺和宏, 長谷川智美, 小西 薫, 間下充子, 世良保美, 村山 圭, 菅原秀典, 堀川玲子, 石毛美夏, 大和田 操: 日本マススクリーニング学会誌. 投稿中.
- 2) ボイトラー法における簡便な蛍光強度測定法の検討: 間下充子, 長谷川智美, 石毛信之, 世良保美, 望月孝一, 大和田操: 日本マススクリーニング学会誌. 27(1): 83-89, 2017.
- 3) 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: 花井潤師, 福士 勝, 石毛信之, 田崎隆二, 重松陽介, 山口清次: 日本マススクリーニング学会誌. 27(1), 35-42, 2017.
- 4) C5-DC 値上昇が腎機能障害による偽陽性と考えられた 2 例: 伊東藍, 中尾寛, 石黒精, 石毛信之, 窪田満: 日本マススクリーニング学会誌. 27(3): 263-268, 2017.
- 5) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R,

Okada S, Sakura N, Maruyama S, Noguchi A, Awaya T, Ishige M, Ishige N, Musha I, Ajihara S, Ohtake A, Naito E, Hamada Y, Kono T, Asada T, Sasai H, Fukao T, Fujiki R, Ohara O, Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Takayanagi M, Hata I, Shigematsu Y, Kobayashi M: Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16+C18:1) /C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity. *Mol Genet Metab.* 122(3): 67-75, 2017.

2. 学会発表

- 1) 石毛信之: 鑑別診断のための2次検査・特殊検査体制: 第44回日本マススクリーニング学会. 秋田市, 2016/8/26~27.
- 2) 花井潤師, 福士勝, 石毛信之, 田崎隆二, 重松陽介, 山口清次: Web 解析システムによる内部精度管理の構築. シンポジウム 2: タンデムマススクリーニングの現状と課題. 第44回日本マススクリーニング学会. 秋田市, 2016/8/26~27.
- 3) 渡辺和宏, 長谷川智美, 石毛信之, 小西 薫, 間下充子, 世良保美, 石毛美夏, 長谷川行洋, 大和田 操: 東京都における VLCAD 欠損症スクリーニングの現状と今後に向けた検討. 第59回日本先天代謝異常学会総会, 川越市, 2017.2017/10/12~14
- 4) 永松扶紗, 大竹 明, 石毛信之, 小林弘典, 深尾敏幸, 長谷川行洋: 遺伝子パネル解析で PCCA 遺伝子上に2つの変異がシス型に検出された全身性カルニチン欠乏症の1例. 第59回日本先天代謝異常学会総会, 川越市, 2017.2017/10/12~14

G. 知的財産権の出願・登録状況 該当なし

表1 NBS 一次検査法と二次検査法の変遷：東京都の場合

対象疾患	一次検査法		二次検査法	
			分析法	測定物質
先天性代謝異常症	1 2 0 0 1 1 1	Guthrie法	高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法 (使用カラム: ODS)	アミノ酸: Phe, Leu, Ile, alb-Ile, Met, Tyr
	2 0 1 2 1	タンデムマス法 (FIA法)	HPLC法 (陽イオン交換樹脂カラム)	アミノ酸: Phe, Val, Leu, Ile, alb-Ile, Met, Tyr
			タンデムマス法 (液体クロマトグラフィー質量分析 (LC/MS/MS) 法)	アシルカルニチン異性体分離 有機酸・アシルグリニン定量
	1 2 0 0 1	Beutler法 Pagen法	藤村法 (酵素法)	ガラクトース ガラクトース-1-リン酸 4-エピメラゼ活性
			4-エピメラゼ法	
1 2 0 1 5			Beutler法 酵素法 (検査キット試薬)	藤村法 4-エピメラゼ法
2 0 1 6 1	酵素法 (検査キット試薬)	Beutler法 4-エピメラゼ法	ウリジルトランスフェラーゼ活性 4-エピメラゼ活性	

表2 東京都における2017年度の先天性代謝異常症NBSにおける二次検査法への取り組み

	分析の目的	分析	意義
アミノ酸分析	Leu+Ile高値例の再採血率軽減・診断精度向上	Leu異性体分離 allo-Ile分析	<ul style="list-style-type: none"> Ileのみ高値例の除外 MSUD診断指標の検出
	Cit高値例の確認検査・鑑別検査	Cit分析 ASA分析	<ul style="list-style-type: none"> Cit偽陽性例の除外 ASS欠損症/ASA欠損症の鑑別
C3高値例	疾患・病型鑑別	MMMA分析 tHcy分析	プロピオン酸血症/メチルマロン酸血症の鑑別 VB12反応性メチルマロン酸血症/VB12欠乏症の鑑別
C5高値例	薬剤性偽陽性例の軽減・診断精度向上	C5異性体分離 IVG分析	<ul style="list-style-type: none"> PC陽性例の除外 IVA診断指標の検出
C5-OH高値例	疾患鑑別	3MCG分析	<ul style="list-style-type: none"> MCCD鑑別 未熟児日齢経過後採血例の鑑別

表3 アミノ酸分析における分析装置・分離カラム・分析対象物質の比較

	HPLC	LC/MS/MS
分析装置	日立7600形臨床用HPLC	島津 Nexera + LCMS-8050
分離カラム (固定相)	専用カラム (陽イオン交換樹脂)	SUPELCO Discovery HS F5-3 : 150 x 2.1mm, 3µm (F5 (ペンタフルオロフェニルプロピル))
測定物質	Phe, Leu, Ile, allo-Ile, Val, Met, Tyr	Phe, Leu, Ile, allo-Ile, Val, Met, Tyr, Cit, ASA, tHcy, homocystine, ORA, Ser, Thr, Asp, Gly, Gln, Arg, Orn, Ala
分析時間		17min

Leu異性体分離定量

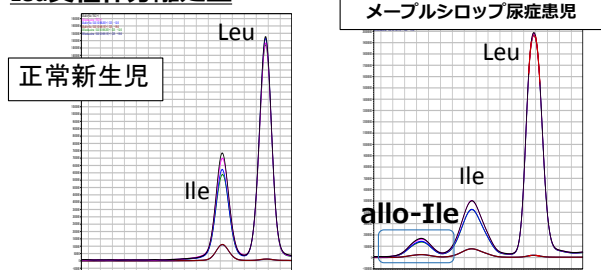


図1 Leu異性体分離とASAのLC/MS/MSクロマトグラム

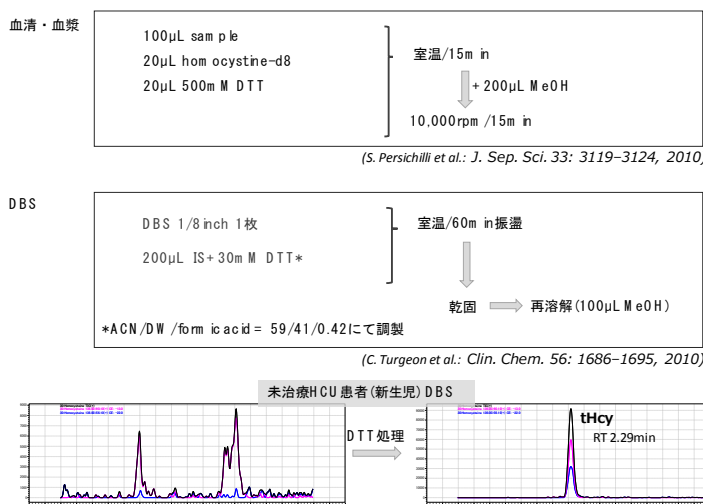


図2 tHcy分析時の検体前処理法の検討

表4 初回ろ紙血 C5 上昇例の分析結果

n = 267,357 (2015.4 - 2017.11)

Number of cases with elevated C5 at 1st screening test	174 cases (0.07%) (Repeat screening: 167, Medical examinations: 7)	
C5 levels of 174 samples: nmol/mL, FIA method (mean ± SD (range))	At 1st screening test	1.60 ± 1.01 (1.00-7.08)
	At repeat screening or medical examination	0.38 ± 0.21 (0.04-2.02)
Urine organic acid analysis at medical examination	3HIVA & IVG not detected	
Results of 2nd-tier test of 1st DBS sample with elevated C5	PC positive cases	158/174 (90.8%)
	IVG positive cases	0/174

表5 C5-OH 高値例の初回ろ紙血分析結果

症例		FIA法 (nmol/mL, FIA)		3MCG (nmol/mL, LC/MS/MS法)
		C5-OH	CO	
Controls (n=18)		0.22	24.5	N/D ~ 0.07
1	MCCD罹患者	10.38	6.36	3.13
2	MCCD罹患者	8.77	16.77	4.59
3	MCCD罹患者	1.05	16.40	0.09
4	MCCD保因者	1.09	23.48	0.28
5	児: 正常	10.34	4.70	0.07
	母: MCCD罹患者	24.63	3.97	10.38
6	児: 正常	5.62	8.28	0.05
	母: MCCD罹患者	24.55	5.98	7.75

《略号》Phe: フェニルアラニン、Leu: ロイシン、Ile: イソロイシン、allo-Ile: アロイソロイシン、Met: メチオニン、Tyr: チロジン、Val: バリン、Cit: シトルリン、ASA: アルギニノコハク酸、tHcy: 総ホモシステイン、ORA: オロット酸、Ser: セリン、Thr: スレオニン、Asp: アスパラギン酸、Gly: グリシン、Glu: グルタミン酸、Arg: アルギニン、Orn: オルニチン、Ala: アラニン、ASS: アルギニノコハク酸合成酵素、ASL: アルギニノコハク酸分解酵素、MMA: メチルマロン酸、DTT: ジチオスレイトール、3HIVA: 3-ヒドロキシイソ吉草酸、PC: ピパロイルカルニチン、HCU: ホモシスチン尿症、IVA: イソ吉草酸血症、MCCD: 3-メチルクロトニルグリシン尿症

分担研究課題名：新生児マススクリーニング(NBS)の全国標準化に関する研究
研究分担者： 但馬 剛 (国立成育医療研究センター)

新生児マススクリーニング検査業務の標準化への取り組み

稲岡 一考 (大阪母子医療センター医療技術部・特任職員)

研究要旨：わが国の新生児マススクリーニング検査は、都道府県・政令指定都市ごとに検査機関を指定して実施されている。出生自治体の違いにかかわらず全ての新生児が、同じ水準のスクリーニング検査を受検できるためには、検査施設間の検査手順の標準化と精度管理による測定値の評価方法の確立が急務である。既に日本マススクリーニング学会から検査施設基準が示されているが、各施設内で準備されている検査手順書の統一には至っていない。国際基準である臨床検査室認定(ISO 15189)に準じた標準手順書の作成について検討を行った。

研究協力者

稲岡一考 (大阪母子医療センター医療技術部
特任職員)
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)
石毛信之 (東京都予防医学協会小児スクリー
ニング科科长補佐)
重松陽介 (福井大学客員教授)

A. 研究目的

わが国のマススクリーニング検査は、昭和52年の厚生省児童家庭局長通知に従い、都道府県及び政令指定都市を実施主体に、それぞれの衛生研究所等の検査機関を指定して実施されてきた。しかし、平成13年度からは国の負担する先天性代謝異常検査費用が一般財源化され、一部の自治体では、検査価格の低価格化を目指した競争入札制度が導入されるようになった。これに伴い、検査技術の低下が問題視され始め、測定値の施設間差を是正するための外部精度管理の充実が急務となった。マススクリーニング検査施設の基準については、日本マススクリーニング学会から示されているが、各施設で準備されている検査手順書の内容の細部まで標準化

されているとは言い難い。実際、先天性副腎過形成症の抽出法手順の調査には、検査施設ごとに相違があった。現在、臨床検査(検体検査・病理学的検査・生理学的検査)では、国際標準化機構が発行したISO 15189「臨床検査室-品質と能力に関する要求事項」が国際規格として準備されている。この基準では、検査組織や精度管理をはじめ文書管理にも触れられており、標準作業手順書(SOP)の作成にも重点が置かれている。この国際基準に添ったマススクリーニング検査標準手順書を作成する。

B. 研究方法

1. 中核病院の臨床検査室や中心的な臨床検査センターでは、臨床検査施設の国際基準であるISO 15189を適応した国際認定の獲得へ準備を進めつつある。本研究は、各マススクリーニング検査施設が直ちにISO 15189の認定を取得することを目的とするものではないが、この基準に準じて日常業務の例外処理についても触れ、将来の国際認定施設承認に備えた基礎資料としても利用できるような標準作業手順書作成の必要情報を収集する。

2. ISO 15189 の SOP 書式を参考に、①各施設で共通とできるもの、②マスキリング検査の標準化で必要不可欠となるものを中心に、マスキリング検査に適した基準書式を検討する。

3. 標準検査法を設定するために、マスキリング検査に精通するコンサルタント医師、技術者、関連企業の学術担当者などの専門家からなるワーキンググループを組織する。

C. 研究結果

1. 本邦では、2016年1月時点で88施設（大学病院29施設、一般病院23施設、衛生研究所32施設、研究機関2施設、治験機関2施設）がISO 15189による認定を受けており、現在大学病院や国立病院を中心に申請を準備する施設が増加中である。実際の認定は、施設単位で行われるのではなく、より詳細に検査項目ごとに行われる。ISO 15189では、検査結果の質を担保して管理するための要求事項が「4. 管理上の要求事項」、「5. 技術的要求事項」として規定されており（表1、表2）、SOPの「版」や「承認記録」の管理まで詳細に明記されている。

2. ISO 15189の規定する標準手順書は、次の項目から構成される。

- ①検査の目的。
- ②検査の原理・測定法。
- ③分析装置の取扱説明、試薬の性能仕様。
- ④サンプルの種類・量。
- ⑤患者の準備（採血方法・検体の制限）。
- ⑥容器（ろ紙）・添加剤。
- ⑦必要な機材・試薬。
- ⑧検査環境・安全管理。
- ⑨校正手順（トレーサビリティ）。
- ⑩操作ステップ。
- ⑪精度管理手順（内部・外部精度管理）。
- ⑫干渉・交差反応。
- ⑬計算方法の原理、不確かさ（特性要因）。

⑭生物学的基準範囲または臨床判断値。

⑮検査結果の報告範囲。

⑯測定範囲外の指示。

⑰警戒値・緊急異常値。

⑱検査室の臨床的解釈。

⑲可能性のある変動要因。

⑳参考資料・記録など。

「①検査の目的」については、権威のある文献からの引用が必要であり、②～⑳の検査法細部については、技術部会が大きく関与できる部分である。特に「測定範囲の設定」では、測定限界の確認として、現在検討中の多濃度QCの測定データが利用できるようなアプリケーションとして提供できる。

3. 日本マスキリング学会技術部会運営委員会において、本研究の趣旨説明を行い、技術部会担当理事、技術委員、関連企業学術担当者を中心にワーキンググループを組織することの承認を得た。2018年度初頭をめぐり、ワーキングリスト会議を構築する。

D. 考察

ISO 15189の認定は、検査項目ごと詳細に行われ、審査にはその検査に精通する技術審査員・技術専門家が必要となるため、乾燥血液ろ紙を検体とするマスキリング施設が直ちにISO認定を受けることは難しいと思われる。しかし、2013年の厚生労働省事務連絡、2015年医療法改正および厚生労働省医政局局長通達において「治験または臨床研究を行う医療機関では、検査の正確性を確保するため、国際規格に基づく技能能力が認定されていること」と言及されており、今後わが国で行われる新たなマスキリングのパイロットスタディを国際的なものにするためには、日本マスキリング学会を中心とした準備がなされるべきである。

E. 結論

今後 ISO 15189 による臨床検査施設の国際認定は、マスキング検査の国際化においても重要条件となると思われるが、現時点で直ちに承認される状況にはない。ただ、その中心作業となる検査標準手順書の作成は、検査結果の標準化に有効である。また、この基準で作成された標準手順書では、例外処理に詳しく触れるなど、新人教育や検査技術の継承にも大いに利用できる。たとえばスクリーニング陽性時の処理について、自治体ごとに異なる連絡先、精査機関名、コンサルタント医師名などを空白にしたマニュアルなど、日本マスキング学会編集の検査標準手順書原版を、同学会技術部会を中心に作成するべきと考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

表 2. 15189:2012 5 章管理上の要求事項

質の管理に必要な仕組みや管理法	
5.1	要員
5.2	施設及び環境要因
5.3	検査室の機材、試薬、及び消耗品
5.4	検査前プロセス
5.5	検査プロセス
5.6	検査結果の品質確保
5.7	検査後プロセス
5.8	結果の報告
5.9	結果の報告（リリース）
5.10	検査室情報マネジメント

表 1. 15189:2012 4 章管理上の要求事項

質の管理に必要な仕組みや管理法	
4.1	組織及び管理主体責務
4.2	品質マネジメントシステム
4.3	文書管理
4.4	サービスの合意事項
4.5	委託検査室による検査
4.6	外部からのサービス及び供給品
4.7	アドバイスサービス
4.8	苦情処理
4.9	不適合の識別及び管理
4.10	是正処置
4.11	予防処置継続的改善
4.12	継続的改善
4.13	記録の管理
4.14	評価及び監査
4.15	マネジメントレビュー

分担研究課題名：新生児マススクリーニング(NBS)の全国標準化に関する研究
研究分担者： 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)

CPT2 欠損症の主治医、患者家族向け情報提供資料作成における展望

坊亮輔 (神戸大学医学部小児科・特定助教)
山田健治 (島根大学医学部小児科・助教)
小林弘典 (島根大学医学部小児科・助教)

研究要旨

CPT2 欠損症における急性発症の予防には主治医、患者家族の共通した疾患への理解が必要不可欠である。本研究では、既報の文献や、家族、先天代謝異常症の専門家から広く情報収集を行い、最新の知見や実臨床での問題点などを吟味し、具体的な診療上の注意点を喚起、共有するような主治医向け、および患者・家族向けの情報提供資料（リーフレットもしくはパンフレット）をそれぞれ作成する。本研究の成果は、主治医、患者家族のさらなる CPT2 欠損症への理解を深め、突然死を含む急性発症の予防につながると考えられる。

A. 研究目的

カルニチン・パルミトイルトランスフェラーゼ II (CPT2) 欠損症は、2018 年度より全国的に新生児マススクリーニング (NBS) の一次対象疾患となったことで今後診断例の増加が見込まれている。多くの NBS 対象疾患に関しては早期発見により、患者の予後改善が見込まれているが、CPT2 欠損症では NBS で発見された症例においても、突然死をきたした症例がすでに 2 件報告されている (特殊ミルク情報, 2016 年)。つまり、現状は必ずしも早期発見が患者の予後改善に結びついていないといえる。

そこで我々は CPT2 欠損症における突然死の予防するために、主治医向け、ならびに患者家族向けのリーフレット/パンフレッ

トをそれぞれ作成することを目的とする

B. 研究方法

下記の 3 step でリーフレット/パンフレット作成を行う予定としている。

1. 国内外に亘る CPT2 欠損症に関わる論文報告を検証し、最新の知見などを集める。同時に患者会、先天代謝異常学会などを通して患者、患者家族、主治医、専門家より本疾患の注意点など“現場の声”を収集する。
2. これらの情報を吟味し、主治医ならびに患者家族向けのリーフレット/パンフレットの原案をそれぞれ作成する。
3. 原案が完成したところで、内容について先天代謝異常学会 (あるいはマスス

クリーニング学会)での承認を得る。

作成したリーフレットは新生児マススクリーニングにより新規に確定診断した症例の主治医、患者家族に先天代謝異常学会ホームページなどを經由して配布する。

(倫理面への配慮)

患者および患者家族の特定につながる個人情報にはくれぐれも留意し、患者家族の氏名、出身地など特定の患者情報を含んだ情報は使用しない。

C. 研究結果

現在までのCPT2欠損症に関わる論文を後方視的に検証したところ、CPT2欠損症では多くの乳幼児が突然死、あるいはそれに準じるような重篤な急性代謝不全 (Reye 様症候群など) を引き起こしていたことが判明した。そのいずれもが、感染症罹患による発熱や嘔吐、下痢などを契機としたものであった。一部の症例報告では、一旦発症した急性代謝不全は実際に救命することは困難で、代謝不全を予防することが重要であると述べられていた。

一方、これまでにCPT2欠損症の突然死などの重篤な急性発作を経験したことがある患者、患者家族、主治医などから本疾患の注意点を確認したところ、発熱、嘔吐・下痢などのいわゆる”sick day”時の予防治療の徹底が、十分でないことが明らかになった。具体的には、発熱しても病院を受診しなかったり、食欲があるからと帰宅したり、嘔吐・下痢のときに初期輸液のみで外来フォローとなった後に急性発作をおこしていた。このような対応の多くは、主治医ではなく当番医や、かかりつけ医の判断で行われていた。

さらに、本人の症状や全身状態だけでなく、CPK や肝機能、血液ガス分析などの一般的な生化学・血液検査で異常を示していなくても、代謝

不全のマーカーである長鎖アシルカルニチン (AC) が顕著に上昇することある事も分かっている (図 1)。これは、一般的な血液検査では代謝不全発作を予測できないことを示している。

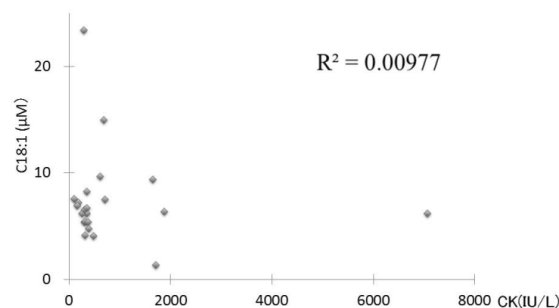


図 1. 入院時長鎖 AC (C18:1) と CK 値の相関 (坊ら. 2016 より引用)

D. 考察

上記の結果を踏まえると、本研究で作成するリーフレット/パンフレットには sick day 時の注意点を繰り返し記載する必要がある。具体的には、主治医だけでなく、患者家族が病状を軽視せず、急性期にはすぐに受診し、治療を受ける必要があることを明記する。また、主治医や患者家族、さらに救急外来において患者を診察する可能性のある医師が代謝専門医と密にコンタクトをとれるよう配慮し、具体的な注意点、診断に悩んだ際の相談先などを記載することが重要である。

そこで、まずは中村班「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」とも協力して 2018 年発刊を予定しているマススクリーニング疾患の新ガイドラインにおいて、sick day には極めて厳重な管理が必要であることを注意喚起するよう記載した。

現在リーフレット/パンフレットは作成過程であり、今回の研究によって、どの程度の重篤な急性代謝不全を予防する効果を生むかは計算できないが、少なくとも患者家族や主治医に対して予防治療の重要性をうながすこ

とが可能であると考えている。まだ、患者家族からの情報が十分に集まっていないため、今後は先天代謝異常学会、代謝異常セミナー、患者家族会で、より積極的に発表を行い、さらに多数の患者家族の声をまとめ、リーフレットを完成させる予定である。完成後は予定通り、先天代謝異常学会（またはマススクリーニング学会）での承認を申請し、2018年度中には患者家族、主治医のもとへ届けることを予定としている。

さらに本研究の成果に関しては、実際の診断例の予後調査をくわえることで検証していく予定である。

E. 結論

CPT2 欠損症に対して、患者家族、主治医向けのリーフレット/パンフレットを作成し、CPT2 欠損症の理解を深めることが出来れば、急性発症のリスクを下げることができる可能性がある。まずは、そのための資料作成が急務である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yamada K, Bo R, Kobayashi H, Hasegawa Y, Ago M, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani S. A newborn case with carnitine palmitoyltransferase II deficiency initially judged as unaffected by acylcarnitine analysis soon after birth. Mol Genet Metab Rep. 2017 May 2;11:59-61.

2. 学会発表

① 山田健治ら. 成人フェニルケトン尿症患者の生活状況調査：新生児マススクリーニングの効果の検討. 第 44 回日本マススクリーニング学会. 秋田. 2017 年 8 月.

② Yamada K, et al. Neurological outcome of adult PKU patients detected by NBS in JAPAN. 10th ISNS-ASIA PACIFIC REGIONAL MEETING 2017. Ulaanbaatar, Mongolia. Aug,

2017.

③ 山田健治ら. 突然死を予防するために頻回の入院管理を行っている CPT-2 欠損症の 3 歳女児例. 第 69 回中国四国小児科学会. 岡山. 2017 年 11 月

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

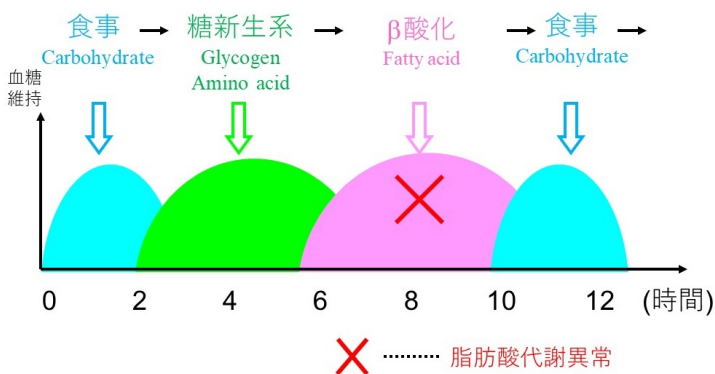
なし

3. その他

なし

カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II (CPT2) 欠損症ってどんな病気？

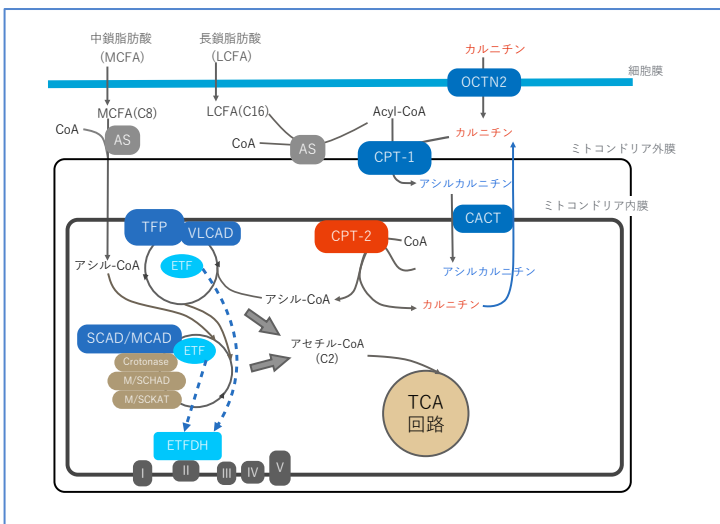
エネルギー供給と脂肪酸代謝異常症



CPT2 欠損症は希少な先天代謝異常症の中でも、脂肪からエネルギーをうまく産生することができない「脂肪酸代謝異常症」の一つです。発熱や過度な運動、長時間の飢餓、嘔吐・下痢といった状態では糖質やグリコーゲンからのエネルギーだけでは足りず、脂肪酸からのエネルギー需要が高まります。CPT2 欠損症ではこのような脂肪酸からエネルギーが作られるときに必要な酵素が先天的に障害されているため、エネルギー産生不全に陥り、重篤な低血糖や

心筋障害、急性脳症、肝機能障害、横紋筋融解症等が起こります。時には突然死に至ることもあります。そのような重篤な症状を起こさないようにするためには、患者、患者家族、主治医が正しく本疾患の特徴を理解することと、急性発症の誘因となる体調不良時 (=sick day) への対応が必要です。「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 2018」にも、詳しい病態や治療法について記載がありますが、本リーフレットはそれを補完するために作成されました。

脂肪酸代謝異常症 ? エネルギー不足?



ヒトの体内では主に食事のグルコースや肝臓、筋肉に蓄えたグリコーゲンからエネルギーを供給しますが、それらが枯渇してくると脂肪を燃焼させてエネルギーを補う必要があります。この脂肪が燃焼する生体内反応は脂肪酸β酸化と呼ばれ、ミトコンドリアを中心に行われます。左図のようにβ酸化に関わる酵素はCPT2を含め複数存在し、これらが一つでも欠けると脂肪酸から十分なエネルギーが産生できず、これらの疾患群を「脂肪酸代謝異常症」と総称します。

糖質やグリコーゲンからのエネルギー供給が足りている状況では、β酸化は抑制されています。そのため、脂肪酸代謝異常症の患者さんは一般に、安定状態では特段の症状を示さないことが多いのです。β酸化への需要が高まる誘因(エネルギーの需要亢進または産生低下)が生じた際に、各種の症状が急激に出現する(=急性代謝不全)という発症形態をとります。エネルギー消費の多い肝臓や横紋筋(骨格筋および心筋)などは、脂肪酸代謝異常症では特に障害を受けやすい臓器です。そのため急性発症時には肝逸脱酵素やクレアチンキナーゼ(CK)の上昇が見られ、時に致死的な不整脈や心筋症を呈することもあります。また、通常血糖値が下がりそうになると脂肪酸β酸化によって体内のブドウ糖消費は抑制されますが、β酸化によるエネルギー代償

機構が働かない本疾患の場合、残りわずかな血中ブドウ糖は急速に消費され低血糖に陥ります。この場合の低血糖は非常に急激かつ重篤であり、低血糖性脳症や心停止による急死に陥ることもあります。また、本疾患では通常低血糖時に中枢神経における非常用エネルギー源として利用されるケトン体が産生されません（ケトン体は脂肪酸が分解されることで作られるため）。この事も本疾患における低血糖が重篤な結果をきたす一因となっています。

CPT2 欠損症と突然死の報告

年齢	診断時	契機	臨床経過
2d	死亡後	哺乳不良	突然の徐脈、心停止
6m	死亡後	上気道炎	帰宅後、突然死
8m	死亡後	手足口病	低血糖、期外収縮、意識障害、徐脈から心停止
9m	死亡後	インフルエンザ	帰宅後、突然死
11m	死亡後	発熱 嘔吐	帰宅後翌日に突然死
1y1m	死亡後	上気道炎	詳細不明
1y1m	死亡後	胃腸炎	帰宅後、突然死
1y1m	死亡後	上気道炎、咽頭炎	詳細不明
1y3m	NBS	上気道炎	入院翌日退院後に突然死
1y5m	不明	嘔吐下痢	けいれん重積、多臓器不全
2y5m	NBS	胃腸炎	帰宅後、突然死
18y	不明	徹夜登山後	筋強直発作、腎不全

この表は過去に日本で報告された CPT2 欠損症による突然死症例の一覧です。なかには新生児マスクリーニングで CPT2 欠損症と診断されながら、不幸にも突然死を来した症例も含まれています。つまり、CPT2 欠損症は、他の脂肪酸代謝異常症と比較しても突然死のリスクが高い疾患だと言えます。VLCAD 欠損症や MCAD 欠損症といった他の脂肪酸代謝異常症の診療経験がある医師であっても特別の注意が必要な疾患といえるでしょう。

CPT2 欠損症における突然死を予防するためには

CPT2 欠損症では、誰が、いつ、どのような症状を呈するのか予想しにくいことが管理の難しさに繋がっています。CPT2 欠損症患者の多くは、安定期には何の臨床症状も呈しません。そして、急変する直前まで元気になっていることもしばしば経験されます。しかし、上の表が示すとおり、急性代謝不全の多くは感染症や嘔吐、下痢などが引き金となります。低血糖などの症状は極めて急速に進行するため症状が出てからの対応は困難です。このような急性代謝不全に陥る可能性がある "sick day" にはできるだけ早く病院を受診させ、ブドウ糖含有輸液など適切な対応が望まれます。なお、現時点では、sick day にお

いて患者の緊急性を正確に予測できる一般生化学検査は存在しません。つまり、CK や血液ガス、血糖値などに問題がなくても sick day の際は急変する可能性があるのです。そのため、予防的な入院の頻度が多くなることは避けられませんが、本疾患はひとたび急性増悪した場合の予後が極めて不良であることから、現時点ではこの様な対応が最善であると考えています。

また、上の表の通り死亡例の多くは、生後半年～3歳までであることが分かります。診断から少し時間が経つと、両親や主治医も、児の順調な発育を確認して安心し、少しずつ厳格な対応が緩みはじめるかもしれません。一方、哺乳間隔が長くなり始める時期は、高熱を伴う感染症（インフルエンザや突発性発疹など）や急性胃腸炎に罹患することが多くなる時期です。「これくらいなら大丈夫だろう」と言うような、漫然とした理由で児の状態を過小評価しないよう、くれぐれも注意が必要です。

本疾患には無治療でも成人に至るまで無症状な方もいます。このような患者さんには上述のような管理は過剰となる可能性はありますが、現時点ではどのような患者さんに突然死のリスクが高いのかを明確に判断することは出来ません。したがって、残存酵素活性や遺伝子解析の結果、臨床経過に関わらず、本疾患であれば全例で厳重に管理すべきです。

CPT2 欠損症の具体的な対応例

急性発症時の対応といっても、低血糖や意識障害といった重篤な急性代謝不全発作時と、まだ代謝不全状態になっていない時（=sick day の対応）では異なります。一旦、急性代謝不全に陥った場合、集学的な治療をおこなったとしても、神経学的な後遺症が残る、あるいは死亡することもあるため、何より予防、つまり sick day の対応が重要です。具体的には、発熱時、嘔吐時などの場合には、入院のうえブドウ糖含有輸液（GIR 5-10mg/kg/min 程度を目標）を行う必要があります。MCT ミルク（オイル）を積極的に利用することも有用です。そして発熱、嘔吐下痢の症状がないこと、かつ食事が十分に摂取できることを確認したうえで退院を考慮すべき、と考えています。家族や主治医は、いつまでこのような危険を抱えて暮らすのかという不安もあるかもしれませんが、年齢とともに急性発作は減少します。一つの参考として、欧米で非常に患者の多いと、MCAD 欠損症という別の脂肪酸代謝異常症では、3才を過ぎると突然死を起こすような重篤な発作は少なくなるといわれています。同じ考え方をそのまま適応することは出来ないかもしれませんが、一つの目安にはなるかもしれません。ただし、CPT2 欠損症では少なくとも突然死のリスクがあると思われる小学校入学頃までは、厳重な管理が必要であると、我々は考えています。

CPT2 欠損症の診断・治療や管理に迷ったら

是非、私達（国立成育医療研究センター 但馬剛、島根大学小児科 小林弘典・山田健治、神戸大学小児科 坊 亮輔）にご相談下さい。連絡先は〇〇の通りです。必要に応じて、さらに広く先天代謝異常症の専門家にも意見を求めながら、ご一緒に対応方針を検討させていただきます。

__患者家族会：ひだまりたんぽぽの会（HP）、JaSMIn などの患者登録システムなどを利用することで新規の治療薬や、疾患の理解を深める講演会などの情報を随時受け取ることが可能です。また、患者間の横のつながりを築くことにもつながります。CPT2 欠損症は、わが国の脂肪酸代謝異常症としては比較的頻

度の高い重要疾患ですが、それでも年間の患者発生数は4～5人程度と考えられており、患者や家族をとりまく周囲の理解はまだまだ十分ではありません。主治医、患者家族だけで疾患と向き合うのではなく、患者家族の輪を深めることも診療の質向上に役立つと考えています。

分担研究課題名：NBS 発見症例の登録・コホート体制の構築に関する研究

研究分担者： 小林 弘典 (島根大学小児科)

研究要旨

平成26年度から平成28年度の新生児マススクリーニング事業における発見患者追跡調査で登録された182例の患者について、引き続き追跡調査を行った。死亡例は5例であり、うち新生児期発症の最重症例が2例、残り3例は乳幼児期における感染症が契機となった急性増悪例であり、発見例における Sick day 対応の重要性が強調される結果であった。また、発達遅滞を認めた症例は22症例であり、そのうち6例がメチルマロン酸血症であった。本疾患のコントロールに関する課題が明らかになった。患者追跡によって、これまで明らかでなかった課題等が明らかになる。NBS システムの一部としてこのような追跡調査を行う体制の構築が望まれる。

研究協力者氏名

山田健治 (島根大学小児科 助教)

長谷川有紀 (島根大学子どものこころ診療部・講師)

山口清次 (島根大学医学部小児科 特任教授)

A. 研究目的

タンデムマス法で発見される疾患の頻度は、全体としては約9千人に1人といわれるが、個々の疾患は数万から200万出生に1人以下の頻度であり、超稀少疾患といえる。わが国全体で患者数を把握し追跡していくことで、自然歴や最適な治療法、治療効果、およびタンデムマス導入による臨床的、医療経済的効果を検討することができる。NBSは公的事業であり、それが小児の障がい発生防止に効率的に貢献しているかどうかを評価するシステムが必要であるが、現状では発見された児を継続的に把握する体制は十分ではない。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)では3年間を通じて、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。この研究では、このデザインでは各自治体における個人情報保護条例のために情報提供が得られない自治体が少なくない事が明らかになり、平成29年度の一次調査では67自治体中37自治体(55%)のみからの協力にとどまった。一方、二次調査での回答率は90%以上が維持され、この研究で得られた正確かつ継続的な患者情報は死亡例や発達障害の発生率など、NBSの質を向上させるために必須である事も明らかになった。

本研究では、山口班で3年間に登録された患者を継続追跡することで、タンデムマスで発見された疾患の予後、臨床的効果、課題等を明らかにする事を目指した。

B. 研究方法

山口班で登録された平成26年度から平成28年度までに登録された138例の患者について、追跡調査を行った。調査は主治医に対するまた、本年度の初回調査については、これまで同様、今年度自治体が把握している2015年度出生児のNBS用死例に関する情報提供を求め、提供を受けた情報を元にして各精密医療機関の中でこれらの情報から患者を照合し、研究班事務局に匿名化された患者情報の提供を依頼した。

各施設に対して行った調査内容は以下の通りであった。

フォローアップ調査項目

- ① 確定診断名
- ② 身体発育状況（体重、身長）
- ③ 発達状況（正常範囲、軽度遅滞、中等度遅滞、重度遅滞）
- ④ 治療状況（方法）
- ⑤ その他（自由記載、特記すべき検査異常やQOL上の問題点等）

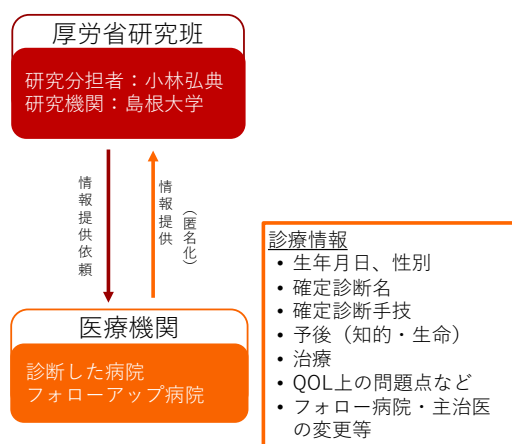


図 1. 研究概要図

（倫理面への配慮）

本研究は島根大学医学部、医の倫理委員会による承認（通知番号2942号）を受けて実施した。また、本研究の意義を周知するために、研究班ホームページを開設し、本研究の目的、意義、収集する疫学情報の内容、本研究によって来される効果、などを公表している。

C. 研究結果

182 例の調査に対して 170 症例の回答が得られた（93.4%）。対象となった患者の内訳を表 1 に示す。確定診断のために遺伝子解析を行ったのは、脂肪酸代謝異常症では回答の得られた 50

例中 45 例（92%）と、ほとんどの症例が該当するのに対し、有機酸代謝異常症、アミノ酸代謝異常症では遺伝子解析率が 67.8%、48.3%と低値にとどまっていた。

本研究では、現在のところ最長 4 年のフォローアップ期間で、これまでの検討では 5 例の死亡例が確認されている（表 2）。症例 1 および 2 は新生児期発症の重症例であった。乳児期早期を過ぎたのちに死亡した症例は 3 例で、メチル

確定診断名	患者数	返信数	遺伝子解析
CPT1欠損症(CPT1)	3	3	2
CPT2欠損症(CPT2)	6	6	6
MCAD欠損症(MCAD)	10	9	7
VLCAD欠損症(VLCAD)	23	20	19
三頭酵素欠損症(TFP)	2	1	2
グルタル酸血症II型(GA-II)	2	2	1
全身性カルニチン欠乏症(ONTN2)	10	9	9
メチルマロン酸血症(MMA)	11	10	6
プロピオン酸血症(PA)	40	36	31
イソ吉草酸血症(IVA)	2	2	0
グルタル酸血症I型(GA1)	6	5	3
メチルクロトニルグリシン尿症(MCC)	9	9	2
フェニルケトン尿症(PKU)	15	15	6
高フェニルアラニン血症	21	22	4
メープルシロップ尿症(MSUD)	3	3	1
シトルリン血症I型(CIT1)	6	6	4
アルギニノコハク酸尿症(ASA)	1	1	1
シトルリン欠損症(CTRN)	12	11	12
合計	182	170	116

表 1. 本研究における調査患者内訳

マロン酸血症 2 例がそれぞれ 1 歳 4 か月、2 歳 9 か月、CPT2 欠損症の 1 例が 2 歳 5 か月での死亡例であった。これらの 3 例はいずれも感染症の罹患が死亡の契機となっていた。特に CPT2 欠損症例ではそれまで重篤な発作はなかったにも関わらず、初回の代謝不全発作で致死的な経過をたどった。

研究期間の中で 1 回以上、発達遅滞ありと回答があった症例の経時的変化を表 3 に示す。そ

症例	確定診断名	性別	死亡年齢	備考
1	プロピオン酸血症	男	日齢11	新生児発症型。結果報告時はすでに発症
2	三頭酵素欠損症	女	日齢40	新生児発症型。心不全、腎不全で死亡
3	メチルマロン酸血症	女	1歳4か月	古典型。感染を契機に死亡
4	CPT2欠損症	男	2歳5か月	急性胃腸炎を契機に初回の代謝不全発作で死亡
5	メチルマロン酸血症	女	2歳9か月	インフルエンザを契機に死亡

表 2. 死亡例のまとめ

の内訳は 22 例中 6 例がメチルマロン酸血症、3 例がグルタル酸血症 1 型、メチルクロトニルグリシン尿症および MCAD 欠損症が各 2 例、その他はメープルシロップ尿症、フェニルケトン尿症、高フェニルアラニン血症、シトルリン血症 1 型、アルギニノコハク酸尿症、シトリン欠損症、プロピオン酸血症、CPT2 欠損症、グルタル酸血症 2 型がそれぞれ 1 例ずつであった。とりわけメチルマロン酸血症は 10 症例中 6 例が発達遅滞を合併していた。当初は発達遅滞がないと判定されていた症例も 6 例あり、その他にも経時的に重度になる症例が多いことも明らかになった。一方、改善が見られた例も 4 症例あり、これらは境界域もしくは軽度発達遅滞と判定されていた。

D. 考察

経時的に NBS 陽性例を追跡していくことで、NBS 発見例の死亡例や、神経学的な合併症の発症率、およびそれらの経時的な推移を把握できることが明らかになった。乳幼児期早期に発達遅

滞、初期の段階から発達遅滞が認められた症例においてもその程度が重症化する場合もあったことから、さらに長期間の追跡によってこれらの変化を観察することが重要である。今回は生後 4 年目までの児が調査対象となっているが、就学前後は自閉スペクトラム障害や注意欠陥多動性障害などの発達障がいも顕在化してくる時期でもあり、今後の推移に注目する必要がある。本研究で追跡したメチルマロン酸血症患者は 11 例であるが、そのうち 6 例が発達遅滞を合併し、2 例が死亡している（1 例は発達遅滞例と重複あり）。本疾患のコントロールの難しさが明らかになった。

本研究では 5 例の死亡例が明らかになった。そのうち 3 例は感染症を契機とする急性増悪による死亡例であった。ガイドライン等で Sick day の対応の重要性が強調されているものの、有機酸・脂肪酸代謝異常症における対応の難しさを今後も強調する必要がある。

本研究では 3 年間の中で登録された患者の前向き追跡を継続しているが、NBS システム全体と

疾患名	2年目調査	3年目調査	4年目調査
フェニルケトン尿症	正常	未返信	境界域
シトルリン血症 I 型	境界域	境界域	正常
アルギニノコハク酸尿症	正常	境界域	軽度
メチルマロン酸血症	中等度	中等度	中等度
メチルクロトニルグリシン尿症	中等度	重度	重度
グルタル酸血症 I 型	正常	境界域	正常
グルタル酸血症 I 型	あり(未判定)	中等度	中等度
メチルマロン酸血症	境界域	軽度	境界域
メチルマロン酸血症	境界域	境界域	軽度
メチルマロン酸血症	あり(未判定)	中等度	中等度
MCAD 欠損症	正常	境界域	未返信
メチルマロン酸血症	正常	軽度	※
CPT2 欠損症	境界域	軽度	※
シトリン欠損症	境界域	正常	※
高フェニルアラニン血症	境界域	未返信	※
プロピオン酸血症	正常	境界域	※
グルタル酸血症 I 型	中等度	重度	※
メチルクロトニルグリシン尿症	境界域	軽度	※
MCAD 欠損症	未評価	軽度	※
グルタル酸血症 II 型	重度	※	※
メチルマロン酸血症 (死亡例)	中等度	※	※
メープルシロップ尿症	重度	※	※

表 3. 発達遅滞症例の経時的变化

※印は調査対象年次に達していない事を示す

滞がないと考えられていた場合であっても少なくとも頻度で何らかの発達面での問題を来たし

して、このような全患者を追跡していく体制の構築が重要である。

E. 結論

患者追跡を行うことで、現状のガイドライン等における課題なども明らかになる事が期待できる。今後これらの情報を活かしたガイドライン改訂などが行われることが期待されるとともに、NBSシステム全体として発見患者をもれなく追跡する体制の構築が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kubaski F, Mason RW, Nakatomi A, Shintaku H, Xie L, van Vlies NN, Church H, Giugliani R, Kobayashi H, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii T, Fukao T, Montañó AM, Tomatsu S: Newborn screening for mucopolysaccharidoses: a pilot study of measurement of glycosaminoglycans by tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 40(1): 151-158, 2017
- 2) Yamada K, Kobayashi H, Bo R, Purevsuren J, Mushimoto Y, Takahashi T, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S: Efficacy of bezafibrate on fibroblasts of glutaric acidemia type II patients evaluated using an in vitro probe acylcarnitine assay. *Brain & Development* 39(1): 48-57, 2017
- 3) 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 Reports*: 59-61, 2017
- 4) 長崎啓祐, 窪田拓生, 小林弘典, 澤田浩武, 沼倉周彦, 原田正平, 高澤啓, 南谷幹史, 石井智弘, 岡田賢, 鎌崎穂高, 杉原茂孝, 安達昌功, 田島敏広: 先天性中枢性甲状腺機能低下症の診療状況の全国調査. *日本マススクリーニング学会誌* 27(1): 9-15, 2017
- 5) 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. *Journal of Human Genetics* 62: 809-814, 2017

- 6) Wada K, Kobayashi H, Moriyama A, Haneda Y, Mushimoto Y, Hasegawa Y, Onigata K, Kumori K, Ishikawa N, Maruyama R, Sogo T, Murphy L, Taketani T: A case of an infant with congenital combined pituitary hormone deficiency and normalized liver histology of infantile cholestasis after hormone replacement therapy. *Clin Pediatr Endocrinol* 26(4): 251-257, 2017 (9)
- 7) 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. *Journal of Human Genetics* 62(9): 809-814, 2017 (5)

2. 学会発表

- 1) 坊 亮輔, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷 健: CPT-2 欠損症による突然死の予防～新生児スクリーニングで発見されたCPT-2 欠損症の1例～. 第23回日本SIDS・乳幼児突然死予防学会. 津, 3 2017
- 2) 小林弘典: 先天代謝異常検査への質量分析の応用-尿中有機酸分析と血中アシルカルニチン分析-. 日本臨床検査自動化学会第31回春季セミナー. 出雲, 4 2017
- 3) 小林弘典: ガイドラインからみた脂肪酸代謝異常症. 第120回 日本小児科学会 シンポジウム. 東京, 4 2017
- 4) 小林弘典: 患者登録コホート体制の現状と今後の課題. 第44回日本マススクリーニング学会. 秋田, 8 2017
- 5) 小林弘典, 箕畑俊和, 三渕浩, 中村公俊, 窪田満, 坂本修, 渡邊順子, 福井

- 香織, 古城真秀子, 山口清次: OTC 欠損症患者におけるろ紙血中オロト酸の後方視的検討. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会. 川越, 10 2017
- 6) 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 高橋明雄, 新宅治夫, 笹井英雄, 深尾敏幸, 山口清次, 竹谷健: 新生児マススクリーニングで発見された日本人グルタル酸血症 2 型 5 例のまとめ. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会. 川越, 2017 年 10 月 (2017. 10. 12-14, 会長 大竹明)
- 7) Tomatsu S, Kubaski F, Suzuki Y, Orii K, Mason RW, Dung VC, Yamaguchi S, Kobayashi H, Fukao T, Orii Tadao: Glycosaminoglycan levels in dried blood spots of patients of MPS and ML. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会. 川越, 2017 年 10 月 (2017. 10. 12-14, 会長 大竹明)
- 8) Tomatsu S, Kubaski F, Nakatomi A, Shintaku H, Kobayashi H, Suzuki Y, Orii T, Fukao T, Montano AM: Glycosaminoglycan assay as first-tier for MPS newborn screening. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会. 川越, 2017 年 10 月 (2017. 10. 12-14, 会長 大竹明)
- 9) 笹井英雄, 藤木亮次, 小原收, 中島葉子, 伊藤哲哉, 小林正久, 但馬剛, 坂本修, 松本志郎, 中村公俊, 濱崎考史, 小林弘典, 長谷川有紀, 深尾敏幸: 本邦での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. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会. 川越, 2017 年 10 月 (2017. 10. 12-14, 会長 大竹明)
- 10) 長谷川有紀, 笹井英雄, 坂本修, 小林弘典, 大塚博樹, 藤木亮次, 小原收, 深尾敏幸: C5-OH 高値例の遺伝学的背景に関する検討. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会. 川越, 2017 年 10 月 (2017. 10. 12-14, 会長 大竹明)
- 11) 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-ASIA PACIFIC REGIONAL MEETING 2017. Ulaanbaatar, Mongolia, 2017 年 August 月 (2017. 8. 24-26, Erdenetuya Ganbaatar)
- 12) 山田健治, 坊亮輔, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: 突然死を予防するために頻回の入院管理を行っている CPT-2 欠損症の 3 歳女児例. 第 69 回中国四国小児科学会. 岡山, 2017 年 11 月 (2017. 11. 25-26, 会長 塚原 宏一)
- 13) 笹井英雄, 藤木亮次, 小原收, 中島葉子, 伊藤哲哉, 小林正久, 但馬剛, 坂本修, 松本志郎, 中村公俊, 濱崎考史, 小林弘典, 長谷川有紀, 深尾敏幸: 本邦での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. 第 120 回 日本小児科学会. 東京, 2017 年 4 月 (2017. 4. 14-16, 会頭 高橋 孝雄)

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

平成 30 年 1 月 10 日

先生御侍史

厚生労働省科学研究費補助金・研究班
分担研究者 小林 弘典
(島根大学医学部小児科・助教)

タンデムマス・スクリーニングで発見された患者の コホート研究への協力依頼（追跡調査）

平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業「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」(3 年間予定の 1 年目)の一貫として、タンデムマス法で発見された患者の追跡体制構築の研究を進めています。

2014 年度から開始した「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」で得られた知見は、タンデムマス・スクリーニングの事業評価や患者家族の福祉向上のための貴重なデータになっております。今年度からは、過去 3 年間で発見され、ご登録いただいた患者の追跡調査を新しい研究班に引き継ぎ、続けてお願いしたく存じます。本研究の社会的意義と研究の進め方は以下の通りです。

1) 患者コホート体制の社会的意義

- ① マスクリーニング対象疾患の頻度、自然歴の解明
- ② 患者家族の生活実態把握
- ③ 患者家族の QOL 向上
- ④ 稀少疾患に対する行政サービス向上
- ⑤ 稀少疾患の診断、治療技術の向上
- ⑥ 公的事業の事業評価
- ⑦ 地域格差の是正
- ⑧ 新規治療法等の情報の患者へのフィードバック

2) フォロアアップ機関への調査（本研究での調査内容）

- ① フォロアアップ先の変更の有無
- ② 記入年月日
- ③ 身体発育状況（正常範囲又は異常）
- ④ 発達状況（正常又は異常）
- ⑤ 治療状況（食事療法、薬物療法、生活指導等）
- ⑥ 自由記載（臨床データ等）

(裏面へ続く)

本研究は、文部科学省および厚生労働省が合同で定めた「人を対象とした医学系研究の倫理指針」に準拠してデザインされ島根大学医学部医の倫理委員会で承認されています。本研究の社会的重要性をご理解いただきご協力をお願いします。

添付資料

- ①医療機関記入用（返信用）
- ②島根大学医学部医の倫理委員会 審査結果（指示・決定通知書）写し（参考資料1）
- ③研究概要図（参考資料2）

※ さらに必要書類（研究計画書等）がありましたらお送りしますので、お知らせください。

調査用紙の返送方法

①返送していただくもの

「医療機関記入用」にご記入のうえ、返信用封筒をご利用ください。

② 締め切り：**2018年2月9日(金)**とさせていただきます

連絡先:

島根大学医学部小児科 〒693-8501 出雲市塩冶町 89-1

TEL:0853-20-2220 FAX:0853-20-2215 E-mail:pedms@med.shimane-u.ac.jp

調査用紙は下記よりダウンロードできます

島根大学医学部小児科 HP 内 「研究について」

検索：島根大学小児科 コホート

「新生児タンデムマス・スクリーニング対象疾患患者のコホート調査」

「調査用紙ダウンロード」

http://ped-shimane-u.jp/study/tandem_mas_cleaning_research

タンデムマス 患者フォローアップ調査票(2年目以降)

生年月日・性別	西暦 ○男 ○女
出生機関	
診断した病院	
確定診断名	
フォローアップ 機関名・主治医	主治医：
転院・主治医の変更 当てはまるものにレ点	<input type="checkbox"/> 変更なし <input type="checkbox"/> 主治医変更(新主治医名： 複数可) <input type="checkbox"/> 転院(転院先：) (TEL： 主治医：)
記入年月日	西暦 年 月 日 (記入時年齢 歳 カ月)
身体発育 当てはまるものにレ点	<input type="checkbox"/> 正常範囲 <input type="checkbox"/> その他(やせ・低身長・肥満) 該当に○印 () cm、() kg (年 月 日測定) <input type="checkbox"/> 死亡(歳 カ月時、死因：)
発達状況 当てはまるものにレ点	<input type="checkbox"/> 正常範囲 <input type="checkbox"/> 境界域 <input type="checkbox"/> 発達遅滞(軽度・中等度・重度) ※備考参照 <input type="checkbox"/> 未評価
治療状況 当てはまるものにレ点	<input type="checkbox"/> 特殊ミルク仕様(種類：) <input type="checkbox"/> L-カルニチン <input type="checkbox"/> 薬物療法() <input type="checkbox"/> 無治療 <input type="checkbox"/> その他()
自由記載 その他特記すべき事。 検査異常所見、合併症、 入院回数、問題となっ ている事など	

* 太枠の中の項目を記載してください。

2017～2019年度厚労省「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」調査用紙

(備考) ※ 発達遅延基準 軽度:ADLは自立、中等度:ADL一部介助、重度:ADL全介助

(研究班記載欄) ケースNo. 16064

分担研究課題名：タンデムマス NBS 試験研究で発見された患者の予後に関する研究

研究分担者： 沼倉 周彦 (山形大学医学部附属病院 小児科 講師)

研究要旨

タンデムマス試験研究期に発見された 216 例の臨床経過を調査した。46.7%の情報を収集した。疾患による死亡は 2 例 (0.9%)、精神遅滞は 16 例 (7.4%) に認めた。タンデムマス対象疾患は診断の遅れが死亡や重度の精神遅滞をきたすため、タンデムマスを用いた新生児マススクリーニングは疾患の予後改善に有用である。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

A. 研究目的

タンデムマス試験研究期(1997年度から2012年度、解析数1,949,987名)に発見された症例の臨床経過を把握し、マススクリーニングの効果検証を行う。

B. 研究方法

試験研究の対象となった先天代謝異常症(アミノ酸代謝異常症 6疾患、有機酸代謝異常症 6疾患、脂肪酸代謝異常症 7疾患)が疑われた患者216例(現在 4歳から20歳)を診療した国内50医療機関の担当者にアンケートを行い、疾患毎の患者数、死亡率、後遺症をきたした割合を調査した。

(倫理面への配慮)

成育医療研究センター倫理委員会の承認を得、各医療機関で匿名化したデータを収集。

C. 研究結果

50施設のうち17施設から回答を得、101例(46.3%)の情報を収集した(表1)。アミノ酸代謝異常症31例、有機酸代謝異常症30例、脂肪酸代謝異常症36例、偽陽性4例であった。疾患による死亡はメープルシロップ尿症1例、グルタル酸血症2型1例で認めた。後遺障害は精神遅滞が多く、アミノ酸代謝異常症で5例、有機酸代謝異常症で7例、

脂肪酸代謝異常症で6例の計18例に認めた。

D. 考察

疾患による死亡は2例(0.9%)、精神遅滞は18例(8.3%)であった。診断の遅れは、多くの対象疾患で死亡や重度の精神遅滞につながるため、タンデムマスは予後改善に極めて有用である。死亡例があった2疾患は重症例が多いが、診療ガイドライン等で注意喚起し、診療の質を高める必要がある。

E. 結論

タンデムマスを用いた新生児マススクリーニングは疾患の予後改善に有用である。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 1. タンデムマス法新生児マススクリーニング試験研究期に発見された症例の予後調査（中間集計）

疾患名	症例数	死亡	精神 遅滞	急性症状に 伴う入院	合併症	食事 療法	特殊 ミルク	カルニ チン	肝移植	現在 無治療	終診
CPT1欠損症	3					1				2	
CPT2欠損症	5	1	1	3		4	4	3			
VLCAD欠損症	8		1	4	1	6	6	3			1
MCAD欠損症	14	1	1	5		9		10			1
TFP欠損症	0										
カルニチントランス ポーター異常症	3		1	1				3			
グルタル酸血症2型	3	1	2	3	1	1		3			
メチルマロン酸血症	2					1	1	1		1	1
プロピオン酸血症	19		4	5		6	4	15	2	4	1
イソ吉草酸血症	1					1	1	1			
複合カルボキシラーゼ 欠損症	3		2	2				2			
メチルクロトニル グリシン尿症	3		1					3			
グルタル酸血症1型	2					1	1	2			
フェニルケトン尿症	18		3		1	13	10			3	3
メーブルシロップ尿症	2	1	1	1	1	2	2				
ホモシスチン尿症	0										
シトルリン血症1型	2									1	
アルギノコハク酸尿症	1		1	1	1				1	1	
シトリン欠損症	8				1	5				2	1
偽陽性	4										3
計	101	4	18	25	6	50	29	46	3	14	11

研究名：タンデムマス法による新生児マススクリーニング試験研究 期に発見された症例の臨床経過に関するアンケート調査

1. 研究の目的

「タンデムマス法」による新生児マススクリーニングは、小児の成長発達遅延や急死などの原因となる先天代謝異常症の発症を防ぐものです。1997～2012年度の試験研究を経て、現在は全国の自治体事業として実施されています。試験研究期に発見された患儿たちは既に4～20歳になっており、現在までの経過を明らかにしてマススクリーニングの有用性を評価するとともに、患儿へ提供する医療の最適化につなげることを目指します。

2. 研究の方法

- ① 研究対象：1997～2012年度までに実施されたタンデムマス法による新生児マススクリーニング試験研究で発見され、研究協力施設において診療されている、各対象疾患の患者さん
- ② 研究期間：倫理審査委員会承認後～2027年3月
- ③ 研究方法：上記の症例の臨床経過についてアンケート調査を行い、予後を明らかにすることによって、本スクリーニング検査の有用性を評価します。

3. 研究に用いる情報の種類

性別、出生年月、臨床経過、身体状況、合併症、等

※ 患者さんの氏名など、本人を特定出来る一切の個人情報とは調査対象ではなく、個人情報は保守されます。

4. 情報の公表

学会発表、論文発表、ウェブサイト掲載等を予定しています。

5. 研究実施機関

国立成育医療研究センター

タンデムマス法による新生児マススクリーニング実施施設

6. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、2017年12月30日までに、**担当医の先生** **もしくは**下記の連絡先までお申し出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

○照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

国立成育医療研究センター研究所マスキリーニング研究室（但馬 剛）

住所：東京都世田谷区大蔵 2-10-1

電話：03-5494-7120（内 4263）

○研究責任者：

国立成育医療研究センター研究所マスキリーニング研究室（但馬 剛）

○担当医氏名：

病院名：

診療科：

住所：

電話：

今回の調査対象としている「タンデムマス新生児スクリーニング試験研究期症例」は、

山口清次：タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究、平成24年度厚生科学研究報告書、2013.

にて下掲の通り集計されています（*発行後に症例数の微修正あり）。

表1. タンデムマス・スクリーニング試験研究結果[~2012.11]

(疾患名)	福井大	島根大	札幌市	東京都	化血研	大阪府	大阪市	神奈川県	千葉県	岩手県	さいたま市	岡山県	北海道	(総計)
脂肪酸酸化異常症														57
CPT1欠損症	2	2			1									5
CPT2欠損症	5			(1)1						1				(1)7
VLCAD欠損症	2	(1)3	1	1	1	1	3							(1)12
MCAD欠損症	4	1	(1)4	(1)4	1	1		(1)2	1					(3)18
TFP欠損症	(1)1			(1)1										(2)2
グルタミン酸尿症2型	2		(1)2	1		1								(1)6
カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ異常症	2		2		(1)1	1	1							(1)7
有機酸代謝異常症														86
チロシン血症	(1)6	(1)6			1	(1)3		(2)2						(5)18
プロピオン酸血症	11	(1)4	(1)7	(1)2	4	3	(1)5	(3)3	2			(1)1	(1)1	(9)43
イソ吉草酸血症	1	1		1										3
複合カルボキシル欠損症	1					1				1				3
3MCC欠損症	(1)3	2	(1)1	2	2	1		1	(1)1					(3)13
グルタミン酸尿症1型	3				2	1		1						7
アミノ酸代謝異常症														72
フェニルピロリン酸尿症	(3)10	5	(2)5	(2)4	2	(3)9	1		1					(10)37
メープルシロップ尿症						1								1
ヒスチジン尿症				(1)1		2								(1)3
シメツ血症1型	1	2			1	1	1							6
アセトニコハ酸尿症	1	1												2
シメツ欠損症	10			(1)4	1	5					(1)2		(1)1	(3)23
<患者数>	65	27	16	17	17	31	10	9	5	2	2	1	2	215
2011.1~12	5	4	2	2	2	7	3	1	3	2	1			32
2012.1~11	6	3	6	8	1	4	1	6	1	0	1	1	2	40
<スクリーニング総数>	643,368	205,790	124,139	162,422	226,547	296,889	84,744	82,533	75,867	13,737	2,522	15,192	16,237	1,949,987
2011.1~12	51,622	36,410	16,259	19,193	27,362	50,543	23,173	18,148	34,389	10,229	790			288,118
2012.1~11	47,414	24,323	14,954	72,962	34,174	46,480	20,977	61,566	41,478	9,508	1,732	15,192	16,237	406,997

[註-1] 疾患別患者数の()内の数字は、2012年の発見患者数

[註-2] 斜体は2次対象疾患

[註-3] 2012.4.開始の宮城県、岐阜県、京都府、和歌山県、香川県、高知県、及び 2012.7.以降開始の自治体が含まれていない。

[略語] CPT1:カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1、CT:カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ、VLCAD:極長鎖アシル CoA 脱水素酵素、MCAD:中鎖アシル CoA 脱水素酵素、TFP:三頭酵素、3MCC:3-メチルクロトニル CoA カルボキシルラーゼ

調査票をお送りした各医療機関が具体的に診断・フォローされている患者さんの人数や疾患名など、当研究班では把握できませんので、対象となる症例の特定にお困りの場合は、試験研究期間に地域の新生児のタンデムマス分析を実施していたスクリーニング検査施設へお尋ねください。

タンデムマス法による新生児マススクリーニング試験研究期に
発見された症例の臨床経過に関するアンケート調査

回答者ご氏名 _____

回答者ご所属

施設名 _____

診療科 _____

施設ご住所 〒 _____

メールアドレス（差し支えなければ）

_____@_____

回答症例数 _____ 例

タンデムマス法による新生児マススクリーニング試験研究期に発見された症例の
臨床経過に関するアンケート調査票

記入者：氏名 _____ 記載日：西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

所属医療機関 _____ 診療科 _____

研究 ID		
出生年月・性別	西暦 () 年 () 月 <input type="checkbox"/> 男 ・ <input type="checkbox"/> 女	
確定診断名		
精査・診断した医療機関	<input type="checkbox"/> 記入者の所属医療機関 <input type="checkbox"/> 他の医療機関 → 施設名・診療科 ()	
記入者の所属医療機関での診療期間	<input type="checkbox"/> 精査時から <input type="checkbox"/> () 年 () 月から	<input type="checkbox"/> 現在まで <input type="checkbox"/> () 年 () 月まで
	<input type="checkbox"/> 貴施設の判断に基づいて診療を終了 <input type="checkbox"/> 患者都合その他の事情によって診療が途絶	
現在（最終受診時）の生活状況	<input type="checkbox"/> 普通に生活 <input type="checkbox"/> 施設入所 <input type="checkbox"/> 死亡 → () 歳 () か月時 死亡の経緯 ()	
転院歴がある場合	<input type="checkbox"/> 前 医：施設名・診療科 () <input type="checkbox"/> 転院先：施設名・診療科 ()	
身体発育	<input type="checkbox"/> 正常範囲 <input type="checkbox"/> 低身長 <input type="checkbox"/> 痩せ <input type="checkbox"/> 肥満	
発達状況	<input type="checkbox"/> 正常範囲 <input type="checkbox"/> 境界域 <input type="checkbox"/> 遅れあり（軽度・中等度・重度） ＊軽度＝遅れはあるが日常生活は普通にできる 中等度＝日常生活に介助が必要 重度＝意思疎通困難，独歩不能など	
急性症状発症に伴う入院歴	これまでの全経過を通じて <input type="checkbox"/> なし ・ <input type="checkbox"/> あり 2016 ～ 2017 年度中に <input type="checkbox"/> なし ・ <input type="checkbox"/> あり → () 回	
合併症	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 中枢神経（発達遅滞を除く） <input type="checkbox"/> 心臓 <input type="checkbox"/> 骨格筋 <input type="checkbox"/> 肝 <input type="checkbox"/> 腎 <input type="checkbox"/> その他 → 簡略に ()	
現在（最終受診時）の治療内容	<input type="checkbox"/> 食事療法 <input type="checkbox"/> 特殊ミルク → 種類 () <input type="checkbox"/> L-カルニチン <input type="checkbox"/> 他の薬剤・サプリメント（薬剤名のみ）	
	<input type="checkbox"/> その他	
自由記載欄		

* 研究班使用欄：症例整理番号 (_____)

分担研究課題名：公的健診事業としてのNBSに求められる要件
の確立と充足に関する研究

研究分担者： 西野 善一 (金沢医科大学医学部公衆衛生学)

研究要旨

公的検診事業に求められる要件として、わが国においてこれまで事業の評価が行われたがん検診および神経芽細胞腫マスキングを事例としてその評価基準および評価結果に基づいて検討を行った。両者における共通する点としては、検診の実施にあたっては利益(死亡率減少効果)に関する質の高い科学的エビデンスの存在を要件とし、さらに不利益を考慮して推奨を決定していることがあげられる。公的検診事業の実施にあたっては最終的に利益が不利益を上回ると評価できることが求められ、そのためには悉皆性を持つモニタリング体制の整備が必須である。

A. 研究目的

公的検診事業として新生児マスキングに求められる要件をこれまでわが国で行われた公的検診事業の評価事例より検討することを目的とする。

B. 研究方法

わが国において公的検診事業の評価が行われた事例としてがん検診および神経芽細胞腫マスキングを対象とし、それぞれの評価基準および評価結果に基づいて公的検診事業に求められる要件について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は公的検診事業に求められる要件を先行文献に基づき検討するものであり、倫理面への配慮を要する個人への介入や個人情報取り扱いはない。

C. 研究結果

がん検診は、その有効性の評価が厚生省老人保健事業推進費等補助金(老人保健健康増進等事業分)「がん検診の有効性に関する研究」班(主任研究者 久道茂)により行われ、成果が1998(平成10)年3月に「

がん検診の有効性評価に関する研究班報告書」として刊行された。その後2度にわたって厚生(労働)省研究班による有効性評価が行われた後、厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班(主任研究者 祖父江友孝)において2003(平成15)年度よりわが国におけるがん検診ガイドラインの作成手順が定式化され、日本における対策型検診(公的検診に相当)と任意型検診(人間ドック等)の推奨がまとめられている。

その手順は、がん検診の有効性の評価指標を対象となるがんの死亡率とし、死亡率減少効果を直接示す直接的証拠と、検診の精度や生存率などの複数の研究を積み重ねることにより得られる間接的証拠を有効性評価の指標として採用している。ただし、間接的証拠は単独ではなく、直接的証拠のある検診方法との比較検討が可能な場合のみ採用する。対象となる検診方法の直接的証拠と間接的証拠を収集、吟味し、証拠のレベルを6段階(1+~4)に分類する。同時に偽陰性、偽陽性、過剰診断、偶発症、放射線被曝、感染、受診者の身体的・心理的負担などの不利益に関する評価を行う。

証拠のレベルを基本に、不利益とのバランスを考慮した上で検診の実施についてAからDおよびIの5段階で推奨レベルを決定する(表1)。推奨AとBは死亡率減少効果を認め、対策型検診としての実施が可能である。推奨Cは死亡率減少効果を示す証拠があるが、不利益がそれとほぼ同等かその差が極めて小さいため対策型検診としては推奨しない。推奨Iは死亡率減少効果の有無を判断するための研究が不十分であるため利益と不利益のバランスが判断できないため対策型検診として推奨しない。推奨Dは、死亡率減少効果がないという証拠があることから、がん検診として実施すべきではないものである。

上記ガイドラインによるがん検診の推奨は、大腸の便潜血検査(40歳以上)が推奨グレードA、胃のX線検査、内視鏡検査(いずれも50歳以上)、肺の非高危険群に対する胸部X線検査および高危険群に対する胸部X線検査と喀痰細胞診併用法(40歳以上)、子宮頸部の細胞診(従来法、液状検体法、20歳以上女性)、乳房のマンモグラフィ単独法(40~74歳)、マンモグラフィと視触診の併用法(40~64歳)が推奨グレードBで対策型検診として推奨されている。一方で、大腸のS状結腸内視鏡検査(40歳以上)などは推奨グレードC、肺の低線量CT(40歳以上)、乳房の超音波検査(全年齢)などは推奨グレードIでいずれも対策型検診としての実施が推奨されていない。

生後6~7ヶ月の乳児全員を対象とする神経芽細胞腫のマスキング検査は1984(昭和59)年度より国の補助により行われ、対象児の約9割が受診してきた。しかしながら、欧米の研究で有効性について否定的な結果が発表されたことから、厚生労働省による検討会(「神経芽細胞腫マスキング検査のあり方に関する検討会」)が2003(平成15)年に設置され、今後のあり方についての検討が行われた。

同検討会では、マスキングの評価を死亡率減少効果と不利益の点につき行っている。このうち、死亡率減少効果については、検討会設置のきっかけとなったドイツ、カナダにおける2つの地域介入研究が

これまでの研究の中では科学的妥当性が最も高い研究デザインで実施され、これらの研究でマスキング実施後の死亡率減少を認めていないことなどから、同年に公表された報告書において「生後6ヶ月時に実施する神経芽細胞腫検査事業における死亡率減少効果の有無は、現在、明確でない」とされた。また、不利益については放置しても死亡しなかったはずの症例をスクリーニングにより不必要に診断してしまう過剰診断の程度が検討されたが、先行研究では乳幼児期における累積罹患率が検診の導入により2倍程度に上昇することが共通して示されており、相当程度の過剰診断が存在すると判断された。

これらの評価結果に基づき、報告書では「(神経芽細胞腫検査)事業による死亡率減少効果の有無が明確でない一方、自然に退縮する例に対して手術などの治療を行うなどの負担をかけており、このまま継続することは難しいと判断される。」とし、「事業をこのまま継続することは困難であり、新たな知見により有効性が確立されない限り(中略)いったん休止することが適切である」と結論づけた。この結論を受けて、厚生労働省は2003年12月8日付けで同事業の休止を通知した。

D. 考察

がん検診と神経芽細胞腫マスキングにおける評価において共通する点としては、検診の実施にあたっては利益(死亡率減少効果)に関する質の高い科学的エビデンスの存在を要件とし、さらに過剰診断等の不利益を考慮して推奨を決定していることがあげられる。

厚生科学審議会健康診査等専門委員会では、2016年に健康診査等の満たすべき要件を取りまとめている(表2)。同要件は4カテゴリーの14項目で構成されるが、死亡率(有病率)の減少効果に関する質の高い科学的エビデンスの存在は第13項、起こりうる身体的・精神的不利益よりも利益が上回るとは第9項に含まれており、検診の実施にあたって特に重視すべき点と考えられる。本要件は「健康診査の導入前にすべての

要件を満たすことが望ましい」とされているが、新生児マススクリーニングをはじめとする既に実施されている検診（健診）についてもこれらの要件を満たすことが望まれる。

検診の利益と不利益を明らかにするためには当該疾患の罹患と死亡を含む転帰が漏れなく把握できることが必要である。そのために、疾病登録をはじめとする悉皆性を有するモニタリング体制を整備することが必要である。

神経芽細胞腫のマススクリーニングに関しては、英国の National Screening Committee (UK NSC) が2005年と2015年に実施の可否に関する評価を行っている。このうち2015年の評価では、UK NSCが定めた検診を実施する際に満たすべき基準に合致するかを判断するためのkey questionとして、（1）神経芽細胞腫の死亡率を減少させる検診方法、（2）神経芽細胞腫の予後を識別することができる予測因子、に関するエビデンスの有無につき2005年から2014年11月までの文献についてレビューが行われた。その結果、神経芽細胞腫のマススクリーニングが同疾患による死亡数を減少させること、および治療が必要な症例のみを検出する検診方法に関していずれもエビデンスがないとし、これをふまえてUK NSCは2005年の評価に引き続き現状では小児における神経芽細胞腫のスクリーニングを推奨しないとしている。

また、わが国では、神経芽細胞腫検査事業休止後の罹患率および死亡率の推移について最近2つの研究が報告されている。このうち井岡の研究では、大阪府地域がん登録データを用いて事業開始前の1975年から休止後の2009年までについて検討し、休止後も神経芽細胞腫の年齢調整死亡率の上昇を認めてないこと、休止前後で1歳以降の症例における病期分布に有意な変化がなく進行期症例の罹患の増加を認めていないことを示している。また、品川の研究では、神経芽細胞腫の罹患率（1993-2011年）の推移を高い精度の地域がん登録データを有する5県、死亡率（1993-2014年）の推移を全国について年齢階級（0, 1-4, 5-9, 10-14歳

）別に検討し、事業休止後も0歳時の罹患率の急激な減少を除くと罹患率、死亡率に変化がないこと、および5歳時までの累積罹患率が休止後の出生コホートで有意に低下する（率比（RR）：0.39、95%信頼区間（CI）0.25-0.61）一方で、累積死亡率に有意な差がない（RR：0.99、95%CI 0.80-1.22）ことを示している。

E. 結論

公的検診事業の実施にあたっては、特に得られる利益と起こりうる不利益の内容を明確にした上で、それぞれについて定量的な評価を行い、最終的に利益が不利益を上回ると判断できることが求められる。そのためには悉皆性を持つモニタリング体制の整備が必須である。

参考文献

- 1) 平成16年度「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班（主任研究者 祖父江友孝）：有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順，2005
- 2) 国立がん研究センター がん予防・検診研究センター：有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン2014年度版，2015
- 3) 科学的根拠に基づくがん検診推進のページ
<http://canscreen.ncc.go.jp/>
- 4) 厚生労働省：神経芽細胞腫マススクリーニング検査のあり方に関する検討会報告書
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/08/s0814-2.html>
- 5) 厚生労働省：厚生科学審議会健康診査等専門委員会議事録・資料
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei.html?tid=311909>
- 6) Bazian Ltd. Screening for neuroblastoma. External review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee (UK NSC).
http://www.rcpch.ac.uk/system/files/protected/page/Neuroblastoma_consultation_version.pdf.
- 7) Ioka A, Inoue M, Yoneda A, et al. Effects of the cessation of mass screening for

neuroblastoma at 6 months of age: a population-based study in Osaka, Japan. J Epidemiol 26: 179-84, 2016.

- 8) Shinagawa T, Kitamura T, Katanoda K, Matsuda T, Ito Y, Sobue T. The incidence and mortality rates of neuroblastoma cases before and after the cessation of the mass screening program in Japan: A descriptive study. Int J Cancer 140: 618-625, 2017.

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表1. がん検診ガイドラインにおける推奨グレード

推奨	表現	対策型検診 (住民検診型)	任意型検診 (人間ドック型)	証拠のレベル 利益 (死亡率減少効果)
A	利益(死亡率減少効果)が不利益を確実に上回り、その差が十分に大きいことから、対策型検診・任意型検診の実施を勧める。	推奨する。	推奨する。	1+/2+
B	利益(死亡率減少効果)が不利益を上回るがその差は推奨Aに比し小さく、中等度である。 利益(死亡率減少効果)が不利益を上回ることから、対策型検診・任意型検診の実施を勧める。	推奨する。	推奨する。	1+/2+
C	利益(死亡率減少効果)を示す証拠があるが、利益が不利益とほぼ同等か、その差は極めて小さいことから、対策型検診として勧めない。 任意型検診として実施する場合には、安全性を確保し、不利益に関する説明を十分に行う必要がある。その説明に基づく、個人の判断による受診は妨げない。	推奨しない。	個人の判断に基づく受診は妨げない。	1+/2+
D	利益(死亡率減少効果)のないことを示す科学的根拠があることから、対策型検診・任意型検診の実施を勧めない。 不利益が利益(死亡率減少効果)を上回ることから、対策型検診・任意型検診の実施を勧めない。	推奨しない。	推奨しない。	1+/2+
I	死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分であるため、利益と不利益のバランスが判断できない。このため、対策型検診として実施することは勧められない。任意型検診として実施する場合には、効果が不明であることと不利益について十分説明する必要がある。その説明に基づく、個人の判断による受診は妨げない。	推奨しない。	個人の判断に基づく受診は妨げない。	1-/2-/3/4

表2. 健康診査等の満たすべき要件

○ 健康診査の導入前にすべての要件を満たすことが望ましい

1 健康事象	
(1)	対象とする健康事象が公衆衛生上重要な健康課題であること。
(2)	対象とする健康事象の自然史が理解されていること。その健康事象が発生する危険性が高い期間が存在し、検出可能な危険因子とその指標があること。
(3)	対象とする健康事象もしくは検出可能な危険因子に対して適切な検査や診断法、科学的知見に基づいた効果的な治療・介入手段があること。早期に治療・介入する方がより良い予後をもたらすことを示すエビデンスがあること。
2 検査	
(4)	目的と対象集団が明確であり、公衆に受け入れられる検査であること。
(5)	検査が簡便・安全で精度や有効性が明らかで、適切なカットオフの基準が合意されており、検査を実施可能な体制が整備されていること。
3 事後措置(治療・介入)	
(6)	精密検査、事後措置の対象者選定や方法について科学的知見に基づく政策的合意があること。
(7)	事後措置を実施可能な保健医療体制が整備されていること。
4 健診・検診プログラム(教育、検査、診断、事後措置、プログラム管理を含む)	
(8)	健診・検診プログラムは教育、検査、診断、事後措置、プログラム管理を包括し、臨床的、社会的、倫理的に許容されるものであり、健康事象を管理するうえで健康診査として実施することが適当であること。
(9)	健診・検診プログラムは危険性を最小限にするための質の保証がなされており、起こりうる身体的・精神的不利益よりも利益が上回ること。
(10)	健診・検診プログラムの適切な運用・モニタリングや精度管理を実施する体制があること。
(11)	健診・検診プログラムは対象集団全員に対する公平性とアクセスが保証され、継続して実施可能な人材・組織体制が確保されていること。
(12)	健診・検診プログラムは検査結果や事後措置に関する科学的根拠に基づく情報を提供し、情報を得たうえで自己選択や自律性への配慮がされていること。
(13)	健診・検診プログラムによる対象とする健康事象に関する死亡率/有病率の減少効果に関して質の高い科学的エビデンスがあり、健診・検診プログラムに要する費用が妥当であること。
(14)	健診・検診間隔の短縮、検査感度の増加を望む公共の圧力に対し科学的根拠に基づく決定を行うこと。

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

分担研究課題名：各対象疾患に対する新生児マススクリーニングの有用性評価に関する研究

研究分担者 福田 敬 国立保健医療科学院 医療・福祉サービス研究部 部長

研究要旨

わが国の新生児スクリーニング (NBS) は、平成 26 年からタンデムマス (TMS) 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、NBS 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 TMS 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を行っている国内外の研究をレビューし、本研究課題で取り組むべき分析の枠組みについて検討した。これに沿って次年度以降、分析モデルの作成やデータ収集等に取り組んでいく予定である。

A. 研究目的

わが国の新生児スクリーニング (NBS) は、平成 26 年からタンデムマス (TMS) 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、NBS 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 TMS 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、本分担研究では、TMS 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 29 年度は、まず国内外での研究のレビューをし、分析の方法やデータの取得方法等について検討する。

B. 研究方法

医学文献のデータベースであるPUBMEDおよび医学中央雑誌を用いて、TMSの費用効果分析を行っているものを検索した。抄録のレビューから、具体的に分析を行っており、本研究課題での分析の参考になりそうなものを抽出し、分析の枠組みや使用して

いるデータ等を整理した。これらの海外論文の検討から、日本での分析の方法を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、公表されている論文のレビューに基づき、分析の枠組みを検討するものであり、倫理的な問題はないと考えられる。

C. 研究結果

文献検索の結果、具体的にTMSの費用効果分析を行っており、本研究課題での分析の参考になりそうなものとして以下の3本の論文が抽出された。

- 1) 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
- 2) 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

3) 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.

それぞれの研究の概要は以下の通りである。

1) 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 (図1)

本研究はタイの医療技術評価機関である HITAP (Health Intervention and Technology Assessment Program) で実施されたものである。TMS の対象疾患として6疾患 (フェニルケトン尿症 (PKU)、イソ吉草酸血症 (IVA)、メチルマロン酸血症 (MMA)、プロピオン酸血症 (PA)、メープルシロップ尿症 (MSUD)、複合カルボキシラーゼ欠損症 (MCD)) を取り上げ、従来から実施されているフェニルケトン尿症検査 (ガスリー検査) を比較対照としている。社会の立場からの分析で、スクリーニング検査の費用と各疾患の治療費用に加えて、親が子どもをケアする時間に伴う生産性損失や医療機関への交通費といった直接非医療費を取り上げている。判断樹およびマルコフモデルを用いて生涯にわたる推計を行っており、アウトカム指標は生存年 (Life Year: LY) および質調整生存年 (Quality Adjusted Life Year: QALY) である。割引率は年3%をベースラインとしている。

結果としては、タイにおけるTMSは費用対効果に優れているとは言えないが、PKU, IVA, MSUD, MCD については早期発見によるメリットが大きいことが示されている。また限られた財源の中で予算への影響は大きく、引き続き長期的な疫学研究により代謝異常による影響を調査することが強く望まれる、とされている。

2) 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. (図2)

本研究はカナダのオンタリオ州の設定で行われたものである。TMSによる対象疾患としては21疾患を取り上げており、こちらも比較対照はフェニルケトン尿症検査 (ガスリー検査) である。社会の立場からの分析となっており、費用としてはスクリーニング検査や各疾患の治療費用だけでなく、教育や社会的サービスの費用を含めている。アウトカム指標は生存年 (LY) とする費用効果分析を実施している。本研究では判断樹モデルを用い、生涯の推計を行う分析となっている。割引率は年3%をベースラインとしている。

結果としては、新生児に検査を行い早期の診断と治療を行うことにより、罹患や死亡の減少と社会的な負荷の軽減につながるためメリットがある、とされている。特に費用対効果の観点からは、個別の疾患ごとではなく、まとめて検査を行うことによりメリットがあると考えられる。ただし、全ての疾患を対象とすることは費用対効果に優れるとは言えないという結論である。

3) 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. (図3)

本研究は日本の設定でTMSを行った場合の費用対効果を検討する研究である。TMS の対象疾患は19疾患としているが比較対照が明らかでない。社会の立場から費用便益分析を行っており、費用としてはスクリーニング検査の費用および各疾患の治療費用、便益の範囲としては医療費の削減、早期死亡回避、症状の軽減といったものを取り上げている。また生存年 (LY) をアウトカム指標とする費用効果分析もあわせて実施している。分析は記述的な計算によるもので、割引率は年3%をベースラインとしている。

結果として、新生児タンデムマススクリーニング導入の費用対効果は優れており、その便益は89億円と計算されている。

D. 考察

TMSの費用対効果について、これまでに実施された3つの研究に関してレビューを行った。

1)の研究では、判断樹とマルコフモデルを組み合わせ分析を行っている点の特徴である。一般に検査や診療の経過を表すには判断樹モデルの方が記述しやすいが、長期にわたる推計になると枝分かれが多くなり、マルコフモデルのような形式で整理する方が推計しやすい。そこで本研究ではその両方を組み合わせて、スクリーニング検査や精密検査の段階は判断樹モデルで、その後の疾患の経過はマルコフモデルで推計している。マルコフモデルでは、合併症等に関して、疾患により3種類のモデルを想定して用いている。緻密なモデルであり、日本でのパラメータが得られれば大変参考になるアプローチである。また分析結果の感度分析からは各疾患の罹患率、TMSの費用、割引率といったパラメータの影響が大きいことが示されている。

2)の研究では、判断樹モデルのみを用いているため、各疾患の予後については早期診断かそうでないかにより予後を仮定して算出している。本研究ではTMSにより疾患毎の検査ではなくまとめて行うことのメリットを強調している。特に費用対効果の観点からは、TMSでどこまでを対象疾患とすべきかについて検討している点は興味深い。

3)の研究は国内で実施された画期的なものである。費用便益分析を基本としており、便益が費用を上回る結果となっている。ただし記述的な分析に基づくものであり、研究の限界として、先天性代謝異常の患者数の推計や疾病の自然史が明らかでないこと、医療費がインタビュー調査に基づく仮定を用いていることなどが挙げられており、今後、代謝異常疾患に関する新たな知見が得られた場合には、費用効果分析をさらに実施すべきであるとしている。

国内外の先行研究を参考に、本研究課題でTMSの費用効果分析を行う枠組みおよびデータを検討する。費用対効果の評価については、平成28年度より中央社会保険医療協議会（中医協）において、医薬品・医療機器の費用対効果評価の試行的導入が実施されており、実際に医薬品7品目、医療機器6品目の評価が行われ

ている。分析方法に関するガイドライン（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）も作成されている（図4）4)。そこでこのガイドラインも念頭に分析枠組みを考える。

まずTMSの対象疾患については現在対象としている25疾患を用いるべきであるが、2)の研究のように費用対効果の観点からはどこまでを含めるべきかといった推計も可能である。また比較対照としては、ガイドラインでは、当該技術が導入された時点で多く代替されたと想定されるものとしているため、従来のアミノ酸代謝異常のスクリーニング検査を用いることが妥当であると考えられる。

分析の立場は、社会の立場から行っているものが多かったが、ガイドラインでは公的医療の立場を基本としているため、まず検査費用や医療費を含めた公的医療の立場の分析を実施すべきであると思われる。一方で、ガイドラインでも、評価対象技術の導入が生産性に直接の影響を与える場合には、より広範な費用を考慮する立場からの分析を行い、生産性損失を費用に含めてもよい、としていることから、推計が可能であればこのような分析も追加して行う意義があると考えられる。費用の推計にあたっては、検査の費用および各疾患の治療費用が必要となる。検査の費用については、実際にこれを保険診療として実施した場合の診療報酬を基本として考えるべきであるが、先行研究でも結果への影響が大きいことが知られている。各疾患の医療費については対象患者数が少ないことから推計が困難であるが、平成21年度から日本の全保険者からレセプトデータを収集しているレセプト情報・特定健診等情報データベース（National Database: NDB）を利用することも一つの方法である。これにより各疾患の患者の治療に実際にかかっている費用を算出することが可能である。

分析手法としては、LYまたはQALYを用いた費用効果分析を実施すべきである。この場合に各疾患の患者のQOL値が必要となるが、国内ではこのような調査が行われていない可能性がある。その場合にはガイドラインでも海外データの利用を認めており、まずこれを用いるのが一つの方法である。ただし、QOLは各国の生

活様式や人々の考え方などを反映していると考えられるため、可能であれば、対象疾患の患者に対して新たに調査を行うことも考えられる。利用可能なツールとしてはEuroQol 5 Dimension(EQ5D)などが想定される。

モデルを用いて推計を行う場合には、疾患の発生や状態間の推移確率等のパラメータが必要となる。これは本研究課題での追跡調査等を含む最新の疫学データに基づき設定すべきである。また長期にわたる推計を行う場合には費用、効果ともに割引の操作を行うのが一般的であるが、ガイドラインでは年2%をベースラインとすることを推奨しており、これに準拠する分析が適切である。

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を行っている国内外の研究をレビューし、本研究課題で取り組むべき分析の枠組みについて検討した。これに沿って次年度以降、分析モデルの作成やデータ収集等に取り組んでいく予定である。

<参考文献>

1) 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

2) 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

3) 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.

4) 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

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

図 1 An Economic Evaluation of Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism Using Tandem Mass Spectrometry in Thailand.
分析の枠組み

○評価する技術と疾患：

Tandem Mass Spectrometry (MS/MS)

6疾患 フェニルケトン尿症 (PKU)、インジ草酸血症 (IVA)、メチルマロン酸血症 (MMA)、プロピオン酸血症 (PA)、メープルシロップ尿症 (MSUD)、複合カルボキシラーゼ欠損症 (MCD))

○比較対照：フェニルケトン尿症検査 (ガスリー検査)

○分析の立場：社会の立場

○分析期間：生涯

○分析手法：費用効果分析 (費用効用分析)

○アウトカム指標：生存年 (LY)、質調整生存年 (QALY)

○費用の範囲：スクリーニング検査費用、治療費用、生産性損失、直接非医療費

○分析モデル：判断樹モデル (decision tree) およびマルコフモデル

○割引：年率 3%

図 2 The Cost-Effectiveness of Expanding Newborn Screening for up to 21 Inherited Metabolic Disorders Using Tandem Mass Spectrometry: Results from a Decision-Analytic Model.
分析の枠組み

○評価する技術と疾患：

Tandem Mass Spectrometry (MS/MS)、21疾患

○比較対照：フェニルケトン尿症検査 (ガスリー検査)

○分析の立場：社会の立場

○分析期間：生涯

○分析手法：費用効果分析

○アウトカム指標：生存年 (LY)

○費用の範囲：スクリーニング検査費用、治療費用、教育、社会的サービス

○分析モデル：判断樹モデル (decision tree)

○割引：年率 3%

図3 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
分析の枠組み

- 評価する技術と疾患：
Tandem Mass Spectrometry (MS/MS)、19疾患
- 比較対照：従来の検査（？）あるいは無検査（？）
- 分析の立場：社会の立場
- 分析期間：生涯
- 分析手法：費用効果分析・費用便益分析
- アウトカム指標：生存年〔Y〕
- 費用の範囲：スクリーニング検査費用、治療費用
- 便益の範囲：医療費削減、早期死亡回避、症状の軽減
- 分析モデル：記述的な計算
- 割引：年率3%

図4 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

1. ガイドラインの目的
中医協における費用対効果評価を実施するにあたって用いる分析方法。
2. 分析の立場
「公的医療の立場」を推奨。「公的医療・介護の立場」、より広範な費用を考慮する立場からの分析も可。
3. 分析対象集団
評価対象技術の適応となる患者。複数の集団や使用法の場合はそれぞれ分析を実施。
3. 比較対照技術
当該技術が導入された時点で多く代替されたと想定されるもの。
5. 追加的有効性・安全性
比較対照に対して追加的な有効性・安全性を評価。最新時点までの比較試験のシステマティックレビューを実施。
6. 分析手法
費用効果分析を用い、結果は増分費用効果比で表す。
7. 分析期間
十分長い分析期間。
8. 効果指標の選択
QALYを基本としつつ、疾患や医薬品・医療機器等の特性に応じて、その他の指標も利用可。
9. データソース
エビデンスレベルが高く、かつ現実の臨床成績を反映しているものを優先的に使用。
10. 費用の算出
単価は診療報酬点数、消費量は標準的な診療過程を反映したもの。
11. 公的介護費用・生産性損失の取り扱い
分析の立場により費用に含めることは可。
12. 割引
費用・効果とも年率2%で割引引く。
13. モデル分析
モデル分析は可、妥当性の検証が必要。
14. 不確実性の取り扱い
感度分析の実施。
15. 報告・公開方法
報告様式。分析結果は原則公開。



第33回費用対効果評価専門部会(128.1.20)資料より

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)

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍 該当なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tajima G, Hara K, Tsumura M, Reiko Kagawa R, Satoshi Okada S, Nobuo Sakura N, Shinsuke Maruyama S, Noguchi A, Awaya T, Ishige M, Ishige N, Musha I, Ajihara S, Ohtake A, Naito E, Hamada Y, Kono T, Asada T, Hideo Sasaio H, Toshiyuki Fukao T, Ryoji Fujiki R, Osamu Ohara O, Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Takayanagis M, Hata I, Shigematsu Y, Kobayashi M	Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16 + C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity	Mol Genet Met	122 (3)	67-75	2017
Ikeda N, Maruyama S, Nakano K, Imakiire R, Ninomiya Y, Seki S, Yanagimoto K, Kakihana Y, Hara K, Tajima G, Okamoto Y, Kawano Y	A surviving 24-month-old patient with neonatal-onset carnitine palmitoyltransferase II deficiency	Mol Genet Metab Rep	11	69-71	2017
Takano C, Ishige M, Ogawa E, Usui H, Kagawa R, Tajima G, Fujiki R, Fukao T, Mizuta K, Fuchigami T, Takahashi S	A case of classical maple syrup urine disease that was successfully managed by living donor liver transplantation	Pediatr Transplant	21 (5)	e12948	2017
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 (9)	809-814	2017
花井潤師, 福士勝, 石毛信之, 田崎隆二, 重松陽介, 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

原圭一, 但馬剛, 香川礼子, 岡田賢, 岡野里香, 重松陽介, 藤原紗季, 森岡千代美, 吉井千代子	カルニチントランスポーター異常症のマススクリーニング:カルニチン補充を行った2例	日本マススクリーニング学会誌	27 (1)	51-58	2017
香川礼子, 原圭一, 但馬剛, 重松陽介, 藤原紗季, 森岡千代美, 吉井千代子	マススクリーニング初回陽性・再採血正常の後に発症したビタミンB12欠乏症の乳児例	日本マススクリーニング学会誌	27 (1)	63-67	2017
間下充子, 長谷川智美, 石毛信之, 世良保美, 望月孝一, 大和田操	ポイトラー法における簡便な蛍光強度測定法の検討	日本マススクリーニング学会誌	27 (1)	83-89	2017
重松陽介, 但馬剛	CPT2欠損症の一次対象疾患化に向けて	日本マススクリーニング学会誌	27 (3)	245-250	2017
伊東藍, 中尾寛, 石黒精, 石毛信之, 窪田満	C5-DC値上昇が腎機能障害による偽陽性と考えられた2例	日本マススクリーニング学会誌	27 (3)	263-268	2017
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
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
山口清次, 上家子, 鶴田憲一	各自治体を対象とした新生児マススクリーニング事業の現状の調査と体制立て直しに関する研究	公衆衛生情報	47 (2)	16-18	2017