

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）

新生児マスククリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究

平成30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 但馬 剛

令和元（2019）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льтラントスフェラーゼ 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	-----	12
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)		
(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	-----	20
重松 陽介 (福井大学医学部小児科)		
(3) タンデムマス・スクリーニング基準値設定における パーセンタイル値の有用性の検討	-----	24
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 (第二報)	-----	27
石毛 信之 (東京都予防医学協会)		
(5) CPT2欠損症の担当医療者および患者家族に対する情報提資料の作成	---	31
坊亮輔 (神戸大学大学院医学研究科小児科学)		
山田健治・小林弘典 (島根大学医学部小児科)		
2. 新生児マススクリーニング発見症例の登録・コホート体制 の構築に関する研究	-----	38
小林 弘典 (島根大学医学部小児科)		
3. タンデムマス新生児スクリーニング試験研究で発見された患者の 予後に関する研究	-----	42
沼倉 周彦 (山形大学医学部附属病院小児科)		
4. 新生児マススクリーニングの費用対効果に関する研究	-----	44
西野 善一 (金沢医科大学医学部公衆衛生学)		
福田 敬 (国立保健医療科学院医療保険医療経済評価研究センター)		
5. 今後の新生児マススクリーニングの在り方に関する研究	-----	
山口 清次 (島根大学医学部小児科)		
(1) 新生児スクリーニング情報の全国ネットワーク化の検討 および新規候補疾患スクリーニングの現状調査	-----	51
山口 清次 (島根大学医学部小児科)		
(2) 副腎白質ジストロフィ・ペルオキシゾーム病の 新生児マススクリーニングに関する調査研究	-----	57
下澤 伸行 (岐阜大学研究推進・社会連携機構科学研究基盤センター)		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	60

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))  
総括研究報告書

新生児マ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クリーニング研究室・室長）

研究要旨

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

(1)新生児マスクリーニング実施体制の全国標準化

(a)検査指標と基準値設定の標準化

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

(b)血液濾紙検体を用いる二次検査の評価

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

(c)タンデムマス法による分析の標準化

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

(d)マスクリーニング受検の説明・同意手続きの標準化

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

## (2) 発見患者の悉皆コホート体制の構築

### (a) 先行研究(山口班)の継続コホート調査

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

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

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

## (3) 発見患者の経過・予後の評価

### (a) タンデムマス法スクリーニング試験研究期発見患者の予後調査

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

### (b) 脂肪酸代謝異常症の診断情報の集約

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

## (4) 患者と主治医のための健康管理支援

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

## (5) 公的検診事業としての評価と費用対効果分析

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

(6) 今後の新生児マススクリーニングの在り方について

(a) 使用済み血液濾紙検体の利用に関する調査

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

(b) 新規対象候補疾患の試験的スクリーニングに関する現状調査

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

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

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

研究分担者

小林 弘典 (島根大学医学部小児科 助教)

沼倉 周彦 (山形大学医学部小児科 講師)

西野 善一 (金沢医科大学公衆衛生学 教授)

福田 敬 (国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センター・センター長)

山口 清次 (島根大学医学部小児科 特任教授)

石毛 信之 (東京都予防医学協会 小児

スクリーニング科 科長補佐)

此村 恵子 (国立保健医療科学院 保健医療

経済評価研究センター・研究員)

研究協力者

重松 陽介 (福井大学医学部小児科 客員教授)

深尾 敏幸 (岐阜大学大学院小児病態学 教授)

下澤 伸行 (岐阜大学研究推進・社会連携機構

科学研究基盤センター 教授)

中村 公俊 (熊本大学大学院小児科学 教授)

坂本 修 (東北大学大学院小児病態学 准教授)

山田 健治 (島根大学医学部小児科 助教)

坊 亮輔 (神戸大学医学部小児科 特定助教)

原 圭一 (国立病院機構呉医療センター・

中国がんセンター小児科 医長)

宇都宮 朱里 (広島大学大学院

小児科学 大学院生)

花井 潤師 (北海道薬剤師会公衆衛生

検査センター 技術顧問)

稻岡 一考 (大阪母子医療センター

医療技術部 特任職員)

A. 研究目的

わが国の新生児マススクリーニングは、昭和52年度に始まり40年余が経過するが、新生児マススクリーニング事業は平成13年度から都道府県・指定都市へ移管され、その実施体制に地域差が生じることとなりた。統一的な実態把握の仕組みは構築されておらず、小児の障害発生防止、国民の健康増進に効率よく貢献しているかどうかなど、事業としての評価は困難な状況にある。そこへ平成26年度からは「タンデムマス(TMS)法」が導入されて対象疾患が拡大し、対象疾患の自然歴・予後の解明や治療法向上への要請はさらに高まっている。個々の対象疾患は稀少疾患であるため、自治体の枠を超えた情報集積が不可欠であり、全国共通の事業基盤を再構築する必要がある。

本研究では、適切に計画された情報集積に基づいて新生児マススクリーニング

の有用性を検証する体制を作り、患者家族・医療関係者等にフィードバックして、新生児マススクリーニング事業の行政サービス向上につなげることを目的として、取り組むべき諸課題を設定した。

## B. 研究方法

### (1) 新生児マススクリーニング実施体制の全国標準化

(但馬, 沼倉, 山口, 重松, 花井, 稲岡, 石毛, 宇都宮)

#### (a) 検査指標と基準値設定の標準化

今年度からカルニチンパルミトイльтランスフェラーゼ 2 (CPT2) 欠損症が対象疾患に追加される準備として、候補となる指標について、新生児血液濾紙検体での測定値分布データを検査機関ごとに収集し、それに基づくパーセンタイル値で基準値を設定した。

これをモデルケースとして、他のTMS法スクリーニング対象疾患の指標についても、パーセンタイル値による基準値設定の適否を検討した（統計学的解析作業は国立成育医療研究センター臨床研究開発センターに委託）。

#### (b) 血液濾紙検体を用いる二次検査の評価

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

#### (c) タンデムマス法による分析の標準化

タンデムマス機器によるスクリーニング検査では、各指標について標品濃度に

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

#### (d) マススクリーニング受検の説明・同意手続きの標準化

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

### (2) 発見患者の悉皆コホート体制の構築

(小林, 山口, 但馬)

#### (a) 先行研究(山口班)の継続コホート調査

厚生労働科学研究費補助金健やか次世代育成総合研究事業「新生児マススクリーニングのコホート体制、支援体制、および精度向上に関する研究」（平成26～28年度、代表研究者：山口清次＝本研究分担者）では、自治体から情報提供を受けた情報（一次調査）を元に、診断・治療を行っている主治医に向けた研究班が対応表を有さずに入院登録を行い、1年毎の追跡調査を行うデザインで研究を行った。この期間に登録された184例の患者について、平成29年度に統計して今年度も本研究班で追跡調査を行った。

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

連携研究である、日本公衆衛生協会地域保健総合推進事業「各自治体の新生児ス

クリーニング連絡協議会の全国ネットワーク化による事業の質向上に関する研究」(分担事業者:山口清次=本研究分担者)の取り組みによって、各都道府県のスクリーニング実施状況を把握する「連絡協議会」の設置と「中核医師」の選定を要請し、発見患者数のアンケート調査を行うとともに、情報共有のための全国会議を開催した。

(3) 発見患者の経過・予後の評価

(沼倉, 但馬, 小林, 重松, 原)

(a) タンデムマス法スクリーニング試験

研究期発見患者の予後調査

平成29年度の取り組みとして、該当する216症例について、生死・障害発生の有無など基本的な予後情報のアンケート調査票を作成し、試験研究参加地域の精査医療機関50施設に配布して回答を求めた。回収率向上のため今年度も回収を続け、未回答機関に対する再照会を行った。

(b) 脂肪酸代謝異常症の診断情報の集約

本研究班員(但馬, 小林, 山口, 重松, 深尾, 原)は、新生児マススクリーニング対象疾患の確定診断のための特殊検査を提供しており、特に脂肪酸代謝異常症では発見患者の大半の診断に関与している。診断症例の情報を共有するための共同研究体制を平成29年度に構築し、これに基づく予後調査の実施を検討した。

(4) 患者と主治医のための健康管理支援

(但馬, 小林, 山田, 坊, 中村)

連携する厚生労働科学研究「先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインの作成・改訂および診療体制の整備に向けた調査研究」(研究代表者:中村公俊=本研究班協力者)では、

平成29年度から新生児マススクリーニング対象疾患の診療ガイドラインの改訂作業が進められている。本研究ではまずCPT2欠損症について、この改訂内容との整合性を保つつつ、有機酸・脂肪酸代謝異常症の患者・家族会にも協力を求めて、より実際的な患者家族、医療関係者向けの手引資料作成に取り組んだ。

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

平成29年度は疫学・医療経済学の専門家を班員に迎えて、それぞれの領域に関する相互理解を深め、事業評価・費用対効果分析の前提となる国内外の先行研究をレビューした。今年度はその結果を参考に、日本の制度に適したモデルを構築することとした。分析方法については、中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン(以下ガイドライン)を参考に検討した。モデルに組み込むパラメータとしての費用データを入手するため、ナショナルデータベースの利用を申請した。

(6) 今後の新生児マススクリーニングの在り方について(山口, 下澤)

(a) 使用済み血液濾紙検体の利用に関する調査

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

(b) 新規対象候補疾患の試験的スクリーニングに関する現状調査

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

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

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

(倫理面への配慮)

本研究は、新生児マススクリーニングによって発見された罹患児について、遺伝子型情報を含む診療情報の登録・追跡システムの構築を主要な目的に掲げており、個人情報保護に関する最新の法令・指針を遵守して具体的な研究計画を立案の上、必要な倫理審査を経て研究を遂行する。

## C. 研究結果

(1) 新生児マススクリーニング実施体制の全国標準化

(a) 検査指標と基準値設定の標準化

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

れか（あるいは両者）が同定された (P16 図1, P18 表1)。

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

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

(b) 血液濾紙検体を用いる二次検査の評価

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

(c) タンデムマス法による分析の標準化

ワーキンググループでの議論に基づく具体的な検討として、主要なスクリーニング

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

#### (d) マススクリーニング受検の説明・同意手続きの標準化

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

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

### (2) 発見患者の悉皆コホート体制の構築

#### (a) 先行研究(山口班)の継続コホート調査

当初の登録患者184例中、すでにフォローアップしていたケースや死亡例を除く175例に調査票を送付し、151症例（86.3%）の回答が得られた(P39 表1: アミノ酸代謝異常症45例、有機酸代謝異常症61例、脂肪酸代謝異常症45例)。昨年度調査までの死亡は、新生児期発症の最重症型2例を除くと、メチルマロン酸血症2例、CPT2欠損症1例で、いずれも幼児期の急性感染症が引き金となつて

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

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

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

### (3) 発見患者の経過・予後の評価

#### (a) タンデムマス法スクリーニング試験研究期発見患者の予後調査

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

#### (b) 脂肪酸代謝異常症の診断情報の集約

成育医療研究センター・福井大学・広島大学・呉医療センターの4者による共同研究では、平成29～30年度のマススクリーニングで発見され、我々が診断に関わった脂肪酸代謝異常症3疾患の患者数は、CPT2欠損症（2017:1→2018:5）、VLCAD欠損症（13→10）、MCAD欠損症（9→6）となっている（P16 図1、P17 図2, 3）。一方、2017年度に全国で発見された患者数は、中核医師へのアンケート調査結果から、CPT2欠損症（2）、VLCAD欠損症（16）、MCAD欠損症（18）となり（P53 表2）、半数を我々が診断していることが判明した。

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

#### （4）患者と主治医のための健康管理支援

CPT2欠損症罹患者が、乳幼児期に重篤な急性代謝不全を発症して、急死や後遺障害に至るのを防ぐことを主眼として、連携する中村班で改訂作業中の新生児マススクリーニング対象疾患ガイドラインに、体調不良時には極めて厳重な管理が必要であることを記載した（改訂案作成担当：山田健治・坊亮輔＝本研究班協力者）。その上で、改訂ガイドラインとの整合性を考慮しながら、より踏み込んだ表現で担当医をはじめとする医療者に注意を喚起するリーフレット（P34-37）を作成し、各自治体のマススクリーニング精査医療機関に配布するとともに、PDF版を国立成育医療研究センター研究

所マススクリーニング研究室のウェブサイト（<http://nrichd.ncchd.go.jp/massscreening/original/reference.html>）に掲載した。また、患者・家族用の資料についても内容策定を完了しており、配布の準備作業を進めている。

#### （5）公的検診事業としての評価と費用対効果分析

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

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

#### （6）今後の新生児マススクリーニングの在り方について

##### （a）使用済み血液濾紙検体の利用に関する調査

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

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

(b) 新規対象候補疾患の試験的スクリーニングに関する現状調査

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

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

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

#### D. 考察

わが国の新生児マススクリーニング、特に先天代謝異常症については、欧米諸国に比べて疾患頻度が全般的に低い中、実施主体は都道府県+政令指定都市=計67自治体に細分化されており、運用実態は自治体・検査機関ごとにかなりの相違がある。また、自治体単位では個々の対象疾患の発見数は極めて少数に留まるた

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### E. 結論

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

#### F. 研究発表

分担研究報告書に記載

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

なし

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）  
分担研究報告書

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льт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

2017度の研究成果を受けて、乳幼児の急死・重度障害の原因となるCPT2欠損症新生児マススクリーニングが全国で開始された。マススクリーニングによる発見患者の診断数は、2014～2017年度の4年間3例（＊試験研究期から継続実施していた自治体による）に対して、2018年度は5例となっており、全国実施の効果が看取された。全国での発見総数は、連携研究班で自治体ごとに選定を要請した「中核医師」を介する調査によって把握する仕組みが機能し始めており、今年度のCPT2欠損症発見数は来年度の調査で確認し、当研究班への集約率を評価する方針である。

研究協力者

原 圭一

国立病院機構呉医療センター小児科・医長

香川 礼子

広島大学病院小児科・医科診療医

岡田 賢

広島大学大学院医歯薬保健学研究科

小児科学・講師

津村 弥来

広島大学大学院医歯薬保健学研究科

小児科学・研究員

重松 陽介

福井大学医学部小児科・客員教授

畠 郁江

福井大学医学部小児科・准教授

湯浅 光織

福井大学医学部小児科・大学院生

山田 健治

島根大学医学部小児科・助教

坊 亮輔

神戸大学大学院医学研究科小児科学・助教

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。

欧米では大半が骨格筋症状にとどまるCPT2欠損症は、日本では低血糖を伴う急性発症による乳幼児の死亡例が少なからず確認されている。しかしながら、2014年度から全国実施された「タンデムマス法」による新生児マススクリーニングの導入に際しては、指標の感度不足から対象外となっていた。

試験研究段階での発見患者データの検討から、新指標（C16+C18:1）/C2 and C14/C3（カットオフ99.9パーセンタイル）を昨年度提案し、これを受けて今年度からCPT2欠損症のスクリーニングが全自治体で開始された。陽性例の診断・病型予測などに関する情報集積と、発見された患者の把握・

追跡が求められる。

## B. 研究方法

成育医療研究センター・広島大学・福井大学・呉医療センターの共同研究として、脂肪酸代謝異常症3疾患（CPT2欠損症・VLCAD欠損症・MCAD欠損症）の確定診断と重症度・病型予測に必要な一連の検査（血清アシルカルニチン分析・酵素活性測定・脂肪酸代謝能測定・遺伝子解析）提供と症例情報の共有体制を構築した。CPT2欠損症については、各自治体の新生児マスクリーニング検査機関を通じて、精査医療機関に当研究班への確定検査集約への協力を要請した。

2017年度にNBSで発見された3疾患の全数については、連携研究である日本公衆衛生協会地域保健総合推進事業「自治体と協力した新生児スクリーニングの全国ネットワーク化の推進に関する研究」（分担事業者：山口清次）を通じて、各自治体の「中核医師」にスクリーニング結果の把握・提供を要請した。

### （倫理面への配慮）

酵素・遺伝子診断については、国立成育医療研究センター・広島大学・福井大学・国立病院機構呉医療センターで、共同研究としての倫理承認を取得している。

## C. 研究結果

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

我々が診断した上記のCPT2欠損症6例中5例が、複数の日本人急死例で既報の変異p. E174K, p. F383Yのいずれか（あるいは両方）を保有していた（表1：症例N-9～13）。

マスクリーニング発見患者の医療管理における細心の注意を喚起するため、連携

研究班（厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患政策研究事業「先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインの作成・改訂および診療体制の整備に向けた調査研究」研究代表者：中村公俊）で改訂を進めている診療ガイドラインの内容に準拠する形で、担当医用リーフレットを作成し、全国の主な精査医療機関とマスクリーニング検査機関へ配布した。

一方、2017～2018年度にかけて、骨格筋型の症状を発症して精査となった4例を本疾患と診断したが（表2：症例S-2～5）、これらは試験研究期のマスクリーニングで正常とされていた。2018年度からの新指標を後方視的に適用したところ、やはり陽性基準未満と判定された（図4）。

## D. 考察

タンデムマス法によるスクリーニングが全自治体で導入された2014年度から2017年度までの4年間、CPT2欠損症を対象疾患として扱うか否かは、自治体ごとに対応が異なる状況にあった。この期間に我々が診断したマスクリーニング陽性のCPT2欠損症罹患児は3例だったのに対し、今年度だけで5例が新たに診断されており、正規対象疾患化の効果が看取される。

これら5例以外に全国で発見・診断された患者の有無・数については、中核医師を対象とする来年度のアンケート調査で把握する予定である。また、発見患者の登録については、連携研究班（AMED難治性疾患実用化研究事業「新生児マスクリーニング対象疾患等の診療に直結するエビデンス創出研究」研究開発代表者：深尾敏幸）が「難病プラットフォーム」を活用して構築する予定のレジストリに協力する方針である。

迅速な診断確定にはリンパ球CPT2活性測定が適しているが、重症度評価・病型予測には、精査時の血清アシルカルニチン分析（C16-アシルカルニチン、C18:1-アシルカルニチン濃度：図5）と脂肪酸代謝能測定が有用であり、マスクリーニング発見患者に最適な医療管理を提供できるよう、データ蓄積を続けていく必要がある。

その一方で、現在の新指標でも一部の患

者の発見は困難と言わざるを得ない発症例が確認されたが、それらはいずれも低血糖を伴わない骨格筋型のケースであった。共通変異 p. S113L に起因する骨格筋型患者が大半を占める欧米諸国からは、このタイプの患者を新生児マスクリーニングで発見することは困難であることが報告されている。わが国のマスクリーニングでも同様の限界が示唆される結果であるが、骨格筋型患者は発症しても特段の障害を残さず診断に至るのが通例であり、低血糖型患者が相対的に多いわが国での本疾患マスクリーニング実施が否定されるものではないと考える。

#### E. 結論

VLCAD 欠損症・MCAD 欠損症については、我々が提供している確定検査を通じて、新生児マスクリーニング発見患者の過半数の情報を集約できていることが判明した。CPT2 欠損症で全数把握ができているかについては、来年度の調査で評価する予定である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Tajima G, Hara K, Yuasa M: Carnitine palmitoyltransferase II deficiency with a focus on newborn screening. *J Hum Genet* 64: 87-98, 2019.
- 2) Yuasa M, Hata I, Sugihara K, Isozaki Y, Ohshima Y, Hara K, Tajima G, Shigematsu Y: Evaluation of metabolic defects in fatty acid oxidation using peripheral blood mononuclear cells loaded with deuterium-labeled fatty acids. *Dis Markers.* 2019 Feb 7. (<https://doi.org/10.1155/2019/298474> 7)
- 3) 李知子, 山本和宏, 起塚庸, 山田健治, 小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 原圭一, 但馬剛, 竹島泰弘: 新生児スクリーニングで異常を認めず、横紋筋融解症を機にカルニチンパルミトイльтランスフェラーゼ 2(CPT2) 欠損症と診断された幼児例. 日スクリーニング会誌, 28: 253-260, 2018.

#### 2. 学会発表

- 1) 但馬剛, 原圭一, 香川礼子, 津村弥来, 岡田賢, 湯浅光織, 畑郁江, 重松陽介, 山口清次: CPT2 欠損症スクリーニング新指標の有用性: 最近の診断例を加えた検討. 第45回日本マスクリーニング学会, さいたま市, 2018年8月17-18日.
- 2) 李知子, 起塚庸, 山田健治, 長谷川有紀, 重松陽介, 但馬剛, 竹島泰弘: 新生児タンデムマスクリーニングで異常指摘されず、横紋筋融解症を機に CPT2 欠損症と診断された幼児例. 第45回日本マスクリーニング学会, さいたま市, 2018年8月17-18日.
- 3) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Yuasa M, Hata I, Shigematsu Y, Yamaguchi S. Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency in Japan using (C16 + C18:1)/C2 and C14/C3. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2018, Athens, 2018. 9. 4-7
- 4) Hara K, Tajima G, Kagawa R, Okada S. Newborn screening for VLCAD deficiency: risk assessment of positive subjects by genetic and enzymatic study. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2018, Athens, 2018. 9. 4-7
- 5) Yuasa M, Hata I, Sugihara K, Isozaki Y, Shigematsu Y, Ohshima Y, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Hara K, Tajima G. Investigation of the beta-oxidation process in MCAD-deficient patients with normal enzyme activity. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2018, Athens, 2018. 9. 4-7

- 6) 但馬剛, 原圭一, 香川礼子, 津村弥来,  
岡田賢, 湯浅光織, 畑郁江, 重松陽介,  
山口清次: 全国実施が実現した CPT2 欠損  
症マススクリーニングの新指標に関する  
検討. 第 63 回日本人類遺伝学会, 横浜市,  
2018 年 10 月 11-13 日.
- 7) 但馬剛, 原圭一, 津村弥来, 香川礼子,  
岡田賢, 湯浅光織, 畑郁江, 重松陽介,  
山口清次: 新指標 (C16+C18:1)/C2&C14/C3  
による CPT2 欠損症の新生児マススクリー  
ニング. 第 60 回日本先天代謝異常学会,  
岐阜市, 2018 年 11 月 8-10 日.
- 8) 麻田智子, 宇藤山麻衣子, 松山美靜代,  
盛武浩, 澤田浩武, 原圭一, 但馬剛: 横紋  
筋融解を契機に判明した CPT2 欠損症の  
兄弟例. 第 60 回日本先天代謝異常学会, 岐  
阜市, 2018 年 11 月 8-10 日.
- 9) 橋本芽久美, 橋田一輝, 大津成之, 先崎  
秀明, 原圭一, 但馬剛: 乳幼児期発症重症  
型と思春期に発症した筋型の CPT2 欠損  
症同胞例. 第 60 回日本先天代謝異常学会,  
岐阜市, 2018 年 11 月 8-10 日.
- 10) 李知子, 山本和宏, 起塚庸, 山田健治,  
小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 原圭一,  
但馬剛, 竹島泰弘: 新生児タンデムマスス  
クリーニングで異常を認めず、横紋筋融解  
症を機に CPT2 欠損症と診断された幼児例.  
第 60 回日本先天代謝異常学会, 岐阜市,  
2018 年 11 月 8-10 日.

F. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)  
該当案件なし。

図1. CPT2 欠損症：診断症例数の推移

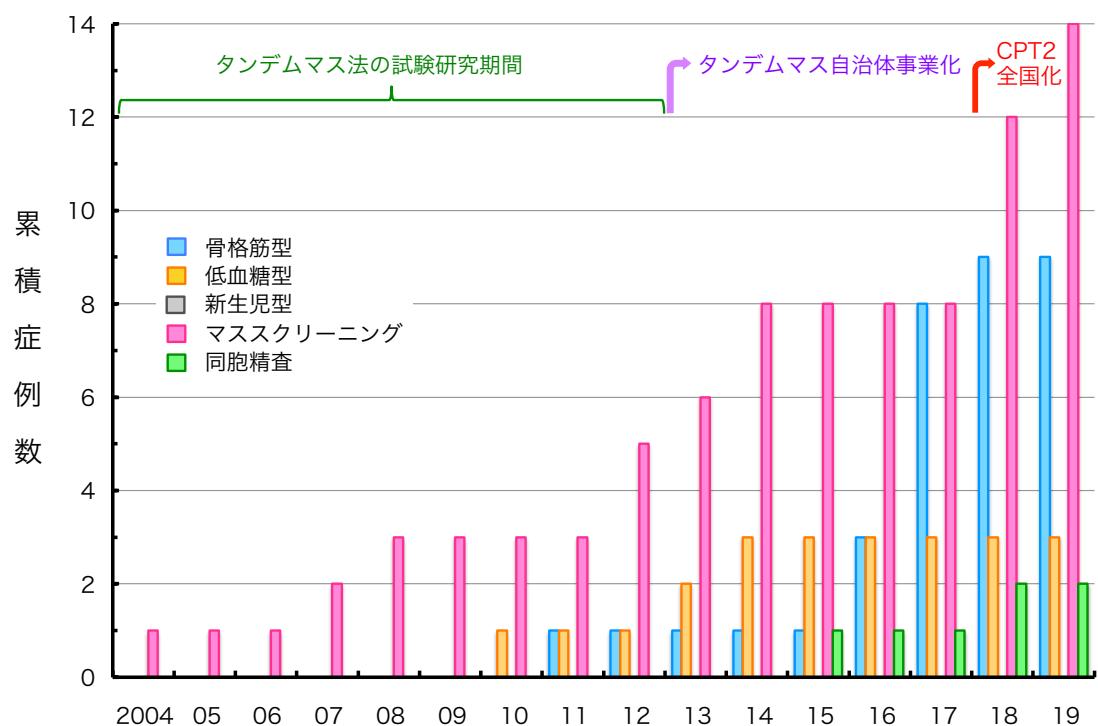


図2. VLCAD 欠損症：酵素診断症例数の推移

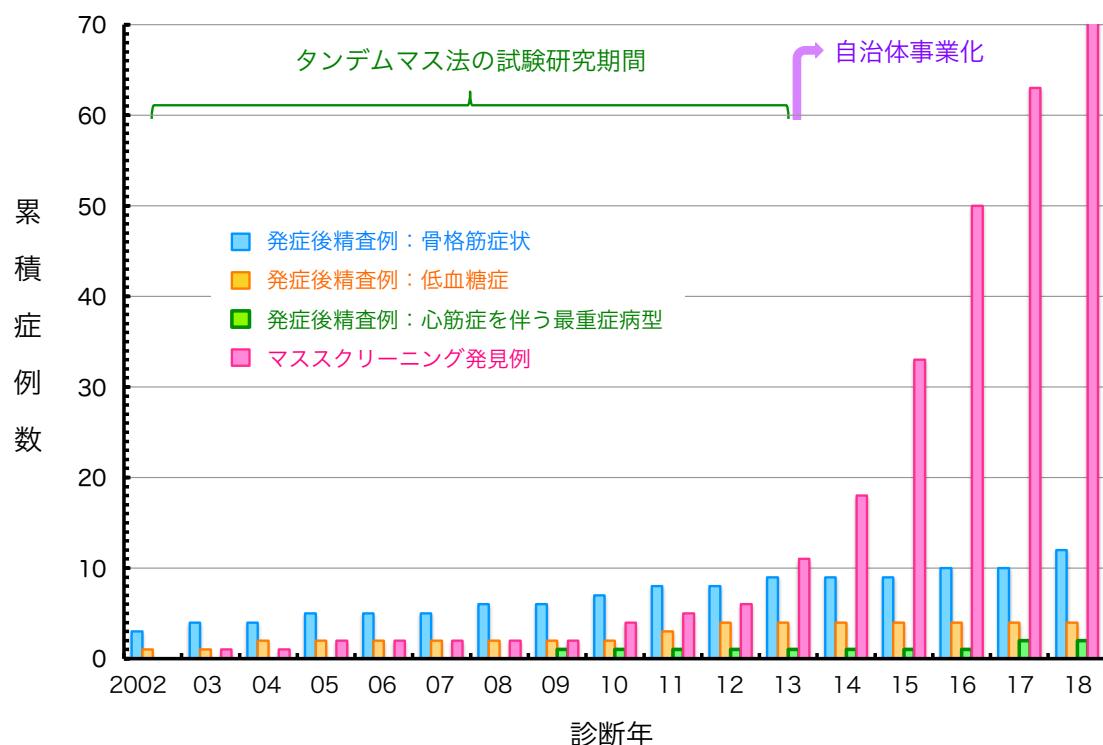


図3. MCAD 欠損症：診断症例数の推移

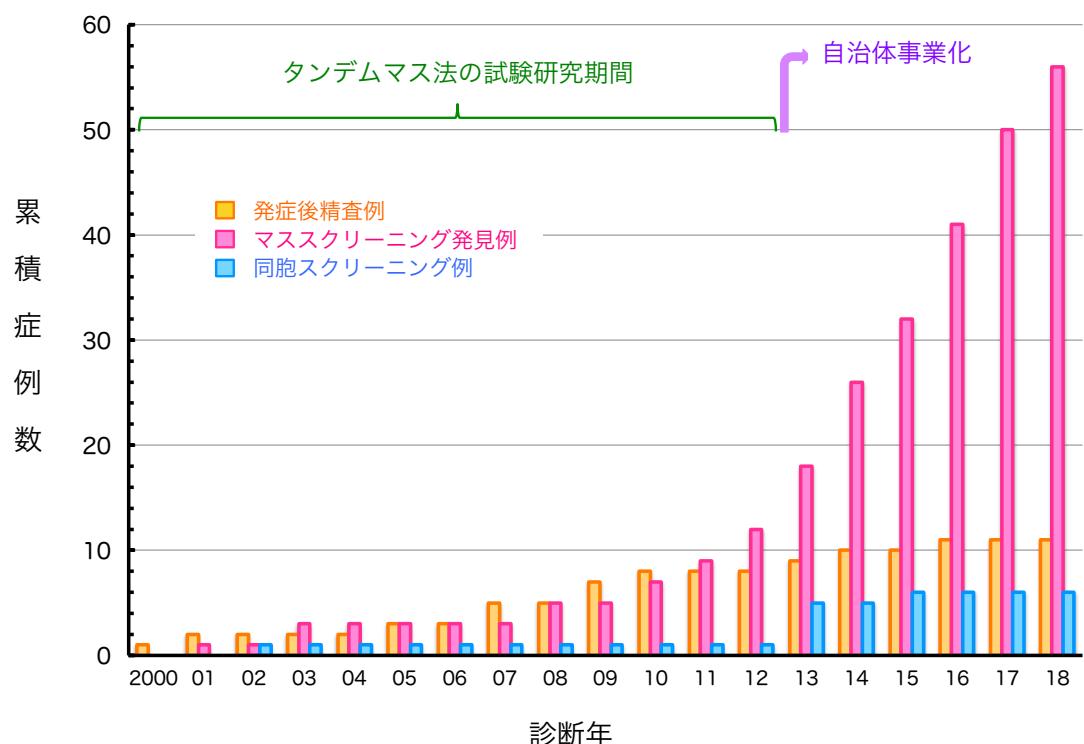


表1. CPT2 欠損症マススクリーニング陽性例の診断結果  
(平成30年度の発見患者：N-9～13)

NBS 陽性例 (A～E：次図での区分)	CPT2 活性 (%)	脂肪酸代謝能 (%)		CPT2 遺伝子解析	
		d <sub>1</sub> C2/d <sub>31</sub> C16	d <sub>27</sub> C14/d <sub>31</sub> C16	アレル 1	アレル 2
(A) 罹患者 N-1 死亡	未検	4.4	4.8	p.R151W	p.F383Y
(A) 罹患者 N-2 CK↑	12.1		未検	p.F383Y	p.F383Y
(A) 罹患者 N-3 筋症状	未検	2.1	3.3	p.E174K	p.F383Y
(A) 罹患者 N-4 死亡	7.8		未検	p.W374*	p.F383Y
(A) 罹患者 N-5 筋症状	未検	7.7	4.4	p.F383Y	p.R477W
(A) 罹患者 N-6 低血糖	未検	2.7	3.3	p.E174K	p.F383Y
(A) 罹患者 N-7 筋症状	未検	8.3	4.4	p.P504L	p.V605L
(A) 罹患者 N-8 無症状	27.9	6.5	6.2	p.E174K	p.V605L
(A) 罹患者 N-9 無症状	4.1		未検	p.E174K	p.R219Q
(A) 罹患者 N-10 無症状	6.4		未検	c.214_215delTT	p.R631C
(A) 罹患者 N-11 無症状	14.2	1.4	2.4	p.E174K	c.1747delC
(A) 罹患者 N-12 無症状	7.5		未検	p.E174K	p.F383Y
(A) 罹患者 N-13 無症状	16.5		未検	p.F383Y	p.F383Y
(C) 保因者 N-14	31.8	26.0	21.2	p.T509A	変異なし
(C) 保因者 N-15	70.8		未検	p.E545A	変異なし
(C) 保因者相当 (n = 8)	37.7 – 59.1 (n = 6)	46.0, 47.8 (n = 2)	52.0, 67.4 (n = 2)	CPT2 変異なし (n = 4) CACT 変異なし (n = 3)	
(D, E) 偽陽性 (n = 17)	51.5 – 156.6 (n = 12)	67.0 – 174.9 (n = 7)	93.2 – 195.6 (n = 7)	CPT2 変異なし (n = 4) CACT 変異なし (n = 4)	

表2. 発症後に CPT2 欠損症が疑われた症例の診断結果

NBS 正常の発症患者 (A～E：次図での区分)	CPT2 活性 (%)	脂肪酸代謝能 (%)		CPT2 遺伝子解析	
		d <sub>1</sub> C2/d <sub>31</sub> C16	d <sub>27</sub> C14/d <sub>31</sub> C16	アレル 1	アレル 2
(A) 低血糖型 S-1	13.6	4.1	4.0	p.R161W	p.F383Y
(B) 骨格筋型 S-2	16.2		未検	p.F383Y	p.R560W
(B) 骨格筋型 S-3	9.5		未検	p.R560W	p.V605L
(B) 骨格筋型 S-4	15.5		未検	p.R560W	p.V605L
(B) 骨格筋型 S-5	8.1	41.9	33.3	p.S113L	p.E645*
NBS 未検の発症患者					
低血糖型 S-6	6.6		未検	p.R151W	p.R151W
低血糖型 S-7	未検			p.F383Y	p.Q449*
骨格筋型 S-8	17.3	9.4	未検	p.Q105*	p.R631C
骨格筋型 S-9	2.8		未検	p.F383Y	p.E527K
骨格筋型 S-10	18.4		未検	p.S113L	p.M214T
骨格筋型 S-11	14.7		未検	p.S122F	p.P504L
保因者？					
(C) 急性脳症 S-12	45.2		未検	p.S122F	変異なし
CK 著増 S-13	50.5		未検	p.S122F	変異なし
(C) CK 著増 S-14	48.7		未検	p.S122F	変異なし
CK 著増 S-15	63.1		未検	p.L191P	p.E527K

図4. 新旧スクリーニング指標値の分布

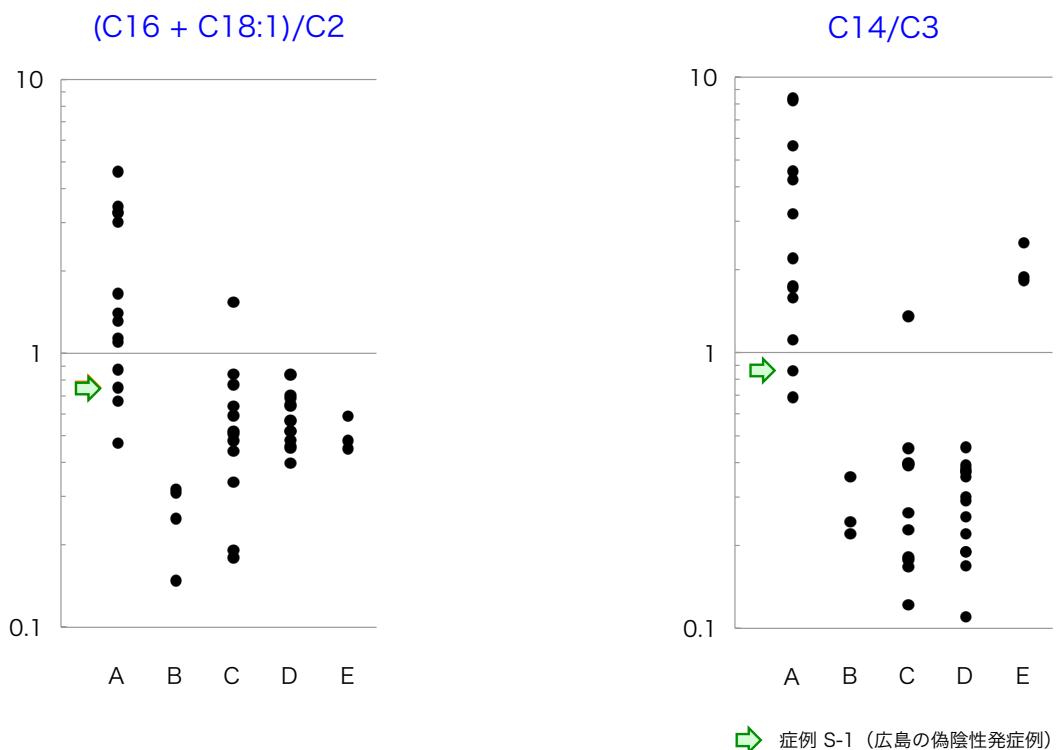
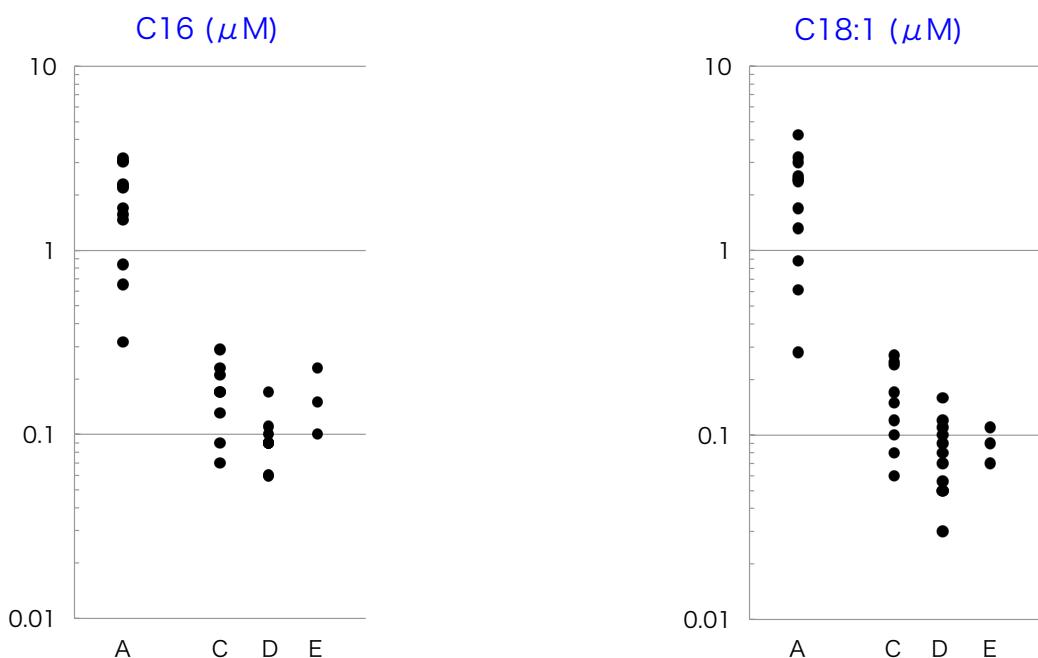


図5. スクリーニング陽性後初回精査時の血清指標値



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）  
分担研究報告書

分担研究課題名：新生児マススクリーニング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）

**タンデムマス・スクリーニング検査の標準化と精度管理**  
研究協力者：重松 陽介（福井大学医学部医学科・客員教授）

研究要旨：前年度に引き続き、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。QC 試験結果と PT 試験結果を比較したところ、測定値のバラツキが大きく精度に問題のある検査施設は PT 試験結果で抽出できる可能性が示唆された。native 体含有チェック液を用いた内部標準キット IS 体量の評価を 8 検査施設で試行したところ、IS 体量測定値は重水素標識数の多さではなく、それ以外の機器分析条件に影響されることことが示唆された。全ての検査施設で同様の検討を行うことで、検査施設の機器ごとの分析条件の特性を明らかにし、個別に修正を行い、また精度管理を行えば標準化が可能になることが示唆された。

**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長補佐）  
稻岡一孝（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、QC 試験と PT 試験データの評価方法を検討した。QC 試験では、健常新生児の低濃度、カットオフ値濃度、患者での中濃度、患者での高濃度という 4 濃度の検査ろ過紙血が使用され、日内変動と日間変動を評価す

るために 1 日 5 回で 5 日間測定が実施された。PT 試験では、対象疾患のスクリーニング指標が

QC 試験での中濃度程度であるろ紙血サンプルを使用して年間 3 回実施された。

2. 外部精度管理事業などで明らかになっていいる検査施設毎の測定データの乖離を最小化するために必要な要件を情報収集するために、機器メーカーと試薬メーカーの関係者を含めたワーキンググループを設置し、問題点の提起を行なながら情報収集を行った。

3. 内部精度管理用のチェック液を試薬メーカーから提供を受け、主な 8 スクリーニング検査施設において内部標準溶液のバラツキを調査した。

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再検討した。

**C. 研究結果**

1. 外部精度管理

QC 試験では、測定値のバラツキは昨年度同様大きかった。中濃度での CV 値が 10% を越える検査施設はほとんどなかった。PT 試験での年間 3 回の測定値の CV 値は QC 試験以上に大きく、また QC 試験の CV 値とほとんど相関していないかった。（図 1）。

2. 標準化ワーキンググループ

- ①機器分析設定(1)：タンデムマス法MRM分析条件設定において、指標物質のnative体と内部標準標識体（IS）との条件を同一にしていない検査施設があり、それぞれ最適化すると同じ条件にならないと指摘された。
- ②安定同位体標識数の問題：native体と7個の重水素で標識されたIS（D<sub>7</sub>体）と同じMRM条件で測定すると、D<sub>7</sub>体の強度がより低くなる現象有り。重水素が測定のどこかの段階で水素に置換されている可能性が指摘された。
- ③機器分析設定(2)：MRMのdwell time（取り込み時間）を長くすると感度をあげられると考えられるが、イオンの取り込み方法が異なる機器では必ずしもそうはならないし、定量性が変化する可能性があり、標準化には利用出来ないと考えられた。
- ④イオンサプレッション現象の影響：一般的な量(100 μl)のIS液でろ紙血を抽出した場合、抽出液中の雑イオン量が過大になり、イオンサプレッション現象のため指標物質の感度が低下する可能性があり、抽出液は希釈した方がよいと考えられるが、機器の感度も考慮する必要がある。
- ⑤機器間の測定値の変動についての考え方：機器が適正な値を出しているという状態を整えることが第一であり、その前に機器間差を安易に補正すべきではないという意見があった。現実のマススクリーニング事業では、カットオフ値の適正を評価したり、患者の重症度を評価したりするためには、全ての機器で適切な範囲（ほぼ同一）の値となることが望まれるので、値をそろえる標準化も必要である。

### 3. 機器間差の検証の試行

標準化ワーキンググループでの情報収集結果を踏まえ、特に、多くの重水素で標識されたISの挙動を確認するために、札幌IDLから内部精度管理用のnative体チェック液の提供を受け、同意を得られた有志の8検査施設において、それぞれの施設で使用している内部標準液で溶解したnative体チェック溶液を作成し、フローインジェクションで分析した。native体とISのイオン強度をそれぞれの存在量で補正し、それらの比を算出した。

た（図2）。この比は理論的には1.0となることが想定され、多くの指標で概ね1前後であったが、バリン、遊離カルニチン、C5-OHアシルカルニチン、C5-DCアシルカルニチンで1からはずれる現象がみられた。C5のISはD<sub>9</sub>体であるが、ほぼ1前後に分布した。

### 4. 二次検査法の再検討

初回濾紙血を用いたLC-MS/MS・二次検査法のLCカラムを再検討し、メチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症のみならず、グルタル酸血症1型、アルギニノコハク酸尿症、高チロシン血症1型に対しても対応できることを確認した。

### D. 考察

PT試験では年3回での1回測定値であり、“CV値”を算出することに統計学的に疑義はあるが、QC試験でのCV値と比較すると、個別値を参照してみてもPT試験でのばらつきは大きく、多くの検査施設でQC試験での良好なCV値を反映できなかった。QC試験は年1回であり、チャンピオンデータを出すような特別の対応がなされている可能性があり、精度評価には必ずしも適切でないのかもしれない。精度管理の評価にはPT試験での“CV値”を重視し、CV値の大きな施設について個別に機器分析条件を調査し改善作業に取り組む必要がある。

QC試験で見られる指標値のバラツキに関して、native体チェック液を用いた検討で、ISがd<sub>9</sub>標識体であることの影響はほとんどないことが判明した。それ以外の機器分析条件に影響される可能性が考えられ、QC試験での測定値と今回のnative体チェック液を用いた検討での値との関連性を調査し、個別に問題点を解明したい。その上で更に、全ての検査施設でnative体チェック液を用いた分析調査を行い標準化作業に取り組みたい。

### E. 結論

標準化の推進には、外部精度管理のデータの有機的な解析と、内部精度管理用チェック液を用いた検査施設の機器分析状況の調査に基づき、検査施設の機器分析の現状を個別・具体的に把握し、問題点を改善することから始める必要がある。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. 重松 陽介, 湯浅光織, 畑郁江, 磯崎由宇

- 子, 杉原啓一: LC-MS/MS 方による初回濾紙血を用いた二次検査法の改良と開発. 日本マス・スクリーニング学会誌 . 28(3); 295-303, 2018.
2. Yuasa M, Hata I, Sugihara K, Isozaki Y, Ohshima Y, Hara K, Tajima G, Shigematsu Y: Evaluation of Metabolic Defects in Fatty Acid Oxidation Using Peripheral Blood Mononuclear Cells Loaded with Deuterium-Labeled Fatty Acids. Dis Markers. 2984747, 2019.

## 2. 学会発表

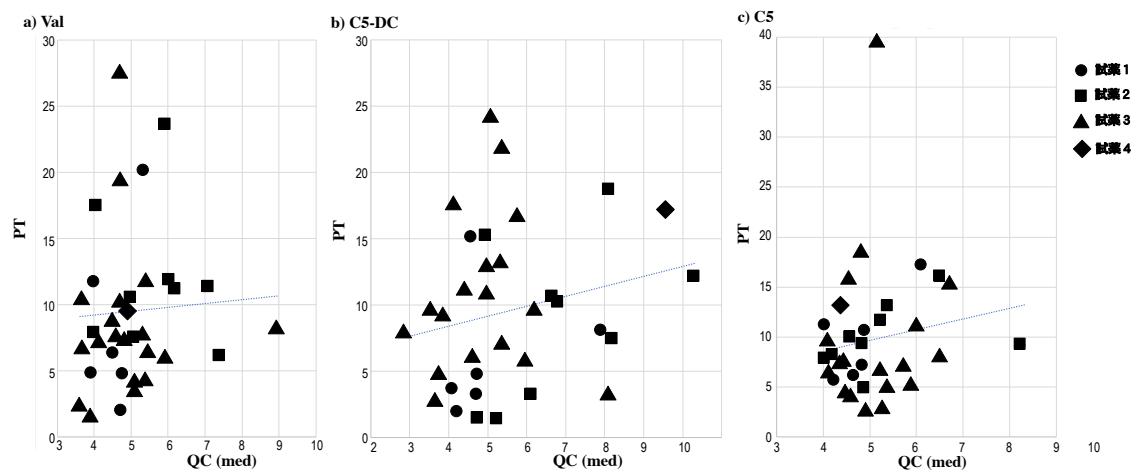
1. 重松 陽介, 湯浅 光織, 畠 郁江, 磯崎 由宇子, 杉原 啓一: LC-MS/MS 法による初回濾紙血を用いた二次検査法の改良と開発. 第 45 回日本マス・スクリーニング学会学術集会. さいたま市 8.17-18. 日本マス・スクリーニング学会誌 28 卷 2 号 Page232
2. 湯浅光織, 畠郁江, 杉原啓一, 磯崎由宇子, 重松陽介, 大嶋勇成, 香川礼子, 岡田賢, 原圭一, 但馬剛: 酵素活性が正常であった MCAD 欠損症患者における末梢単核球を用いた  $\beta$  酸化能の検討. 第 60 回日本先天代謝異常学会. 岐阜市 11.8-10, 2018. 日本先天代謝異常学会雑誌. 34;188, 2018.
3. 重松陽介: タンデムマススクリーニングの精度管理と標準化. 日本マススクリーニング学会技術部会・第 37 回研修会. 富山市 3.2, 2019.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

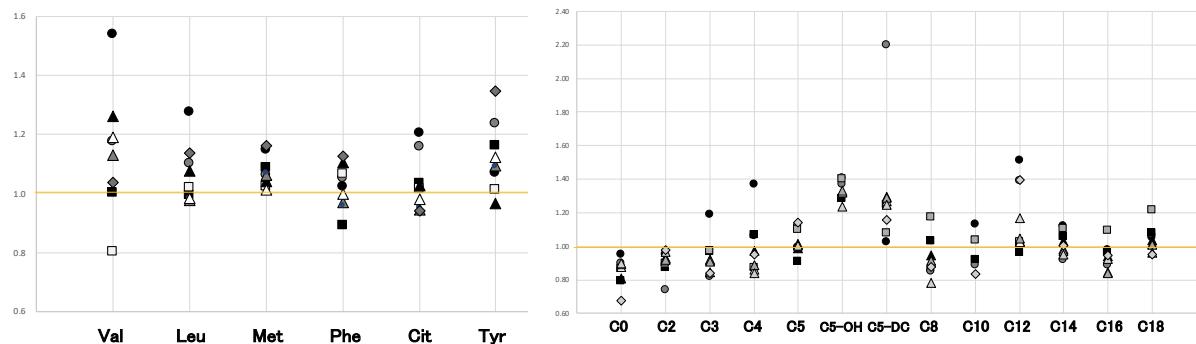
1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし

図1 PT試験とQC試験のCV値(%)比較



(註)  $CV(\%) = 100 \times (SD/\text{mean})$ 、Val:バリン、C5-DC:グルタリルカルニチン、C5:C5 アシルカルニチン、QC (med):QC試験・中濃度測定値でのCV値、試薬1~4:ISキットメーカー別で示した。

図2 native体チェック液を用いた検査施設使用キットIS量測定による機器間差の検討：  
Y軸は [ISイオン強度/IS量] / [native体イオン強度/native体量] で、1.0が想定値



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）  
分担研究報告書

分担研究課題名：新生児マススクリーニング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）

**タンデムマス・スクリーニングの基準値設定におけるパーセンタイル値の有用性の検討**

研究協力者：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**

タンデムマス検査での CPT2 欠損症のカットオフ値設定において、各施設の測定値分布の 99.9%パーセンタイル値（以下、99.9%値）の有用性が明らかとなったことから、他の検査指標への適用の可能性を検討した結果、6 種類の指標 (Leu+Ileu, Val, C3, C3/C2, C5-DC, C14:1/C2) については、99.9%値カットオフ値を用いることで、偽陽性が低減する可能性が示唆された。今後、99.9%値カットオフ値について、測定値分布の基礎統計量や精検児データの偽陽性率等の比較により、統計学的な有用性の検証を行うこととした。

**研究協力者**

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

- ① 偽陽性率が高いなどの問題がある
- ② 現在のカットオフ値と近い値である
- ③ 変更することで偽陽性が低減する可能性がある

**A. 研究目的**

タンデムマス検査でのカットオフ値の設定方法として、CPT2 欠損症スクリーニング指標のカットオフ値設定に有効であったパーセンタイル値を用いる方法について、他の指標への適用の可能性と有用性を検証するための基礎検討を行う。

**B. 研究方法**

タンデムマス Web 解析システムで扱う検査指標について、測定値分布と現行のカットオフ値または 99.9 パーセンタイル値（以下、99.9%値）との関係性を比較し、99.9%値カットオフ値の有用性の可能性を検証する。

（倫理面への配慮）

該当なし

**C. 研究結果**

**1. 有用性の基準**

99.9%値カットオフ値が有用な指標の基準として、以下の項目を検証した。

**2. 有用性があると予想される指標**

測定値分布と現行のカットオフ値または 99.9%値との関係性を比較した結果、測定値分布のヒゲの上端とカットオフ値が近接している以下の 6 種類の指標では、99.9%値によるカットオフ値が有効と考えられた。このうち C5-DC、C14:1/C2 の結果を図 1, 2 に示す。

Leu+Ileu, Val, C3, C3/C2, C5-DC, C14:1/C2

**3. 有用性検証のための研究計画**

99.9%値カットオフ値有用性を検証するため、2019 年度には以下の検討を実施する。

**(1) 対象**

**① 調査指標**

Leu+Ileu, Val, C3, C3/C2, C5-DC, C14:1/C2

**② 測定値分布及びカットオフ値、精検児データ**  
Web 解析システムに保存されている調査指標の測定値分布、カットオフ値、精検児データ

**③ ヒストグラムデータ**

全スクリーニング実施検査機関の調査指標の 2017 年度ヒストグラムデータの基礎統計量

## (2) 検討方法

### ① 2017 年度ヒストグラムデータ

6 種類の指標（Leu+Ileu、Val、C3、C3/C2、C5-DC、C14:1/C2）について、2017 年度ヒストグラムデータの基礎統計量の串刺し集計を行い、現行のカットオフ値及び 99.9% 値の正常検体における陽性率等を集計する。

### ② Web 解析システムの精検児データ

6 種類の指標について、精検児における現行のカットオフ値及び 99.9% 値の陽性率、偽陽性率等を集計する。

### ③ ROC 解析によるカットオフ値の検証

6 種類の指標について、ROC 解析により適正なカットオフ値を推定し、現行のカットオフ値との比較を行う。

## D. 考察

タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値の設定においては、日本マススクリーニング学会で推奨されていた標準値を基準として設定されてきたが、タンデム検査 Web 解析システムの導入後、各施設の測定値分布の絶対値の違いやばらつきの違いが確認され、必ずしも適正な設定になっていない可能性が指摘されていた。

昨年の当研究班において、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% 値を設定することの有用性が明らかとなつたことから、他の検査指標への適用の可能性が考えられた。

今回の検討から、6 種類の指標については、

99.9% 値カットオフ値の有用性が示唆されたが、他の指標にあっては、偽陽性率が高いなどの問題が少ないので、現在のカットオフ値と大きく異なる（低くなる）、変更することで偽陽性が増加する可能性がある、などの理由により、有用性が乏しいと判断された。

次年度の検討課題として、これら有用性の可能性がある指標について、現行のカットオフ値と 99.9% 値での陽性率等の統計学的な比較により、カットオフ値としての有用性を検証する予定である。

## E. 結論

昨年の 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% 値を設定することの有用性が明らかとなつたことから、他の検査指標への適用の可能性を検討した結果、6 種類の指標については、99.9% 値カットオフ値の有用性が示唆され、統計学的な有用性の検証を行うこととした。

## F. 研究発表

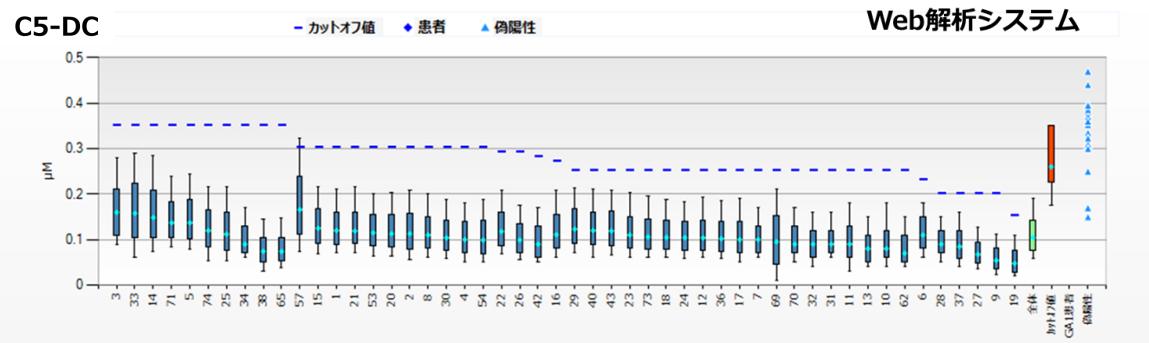
### 2. 学会発表

- 1) WEB 解析システムを用いた内部精度管理  
—CPT2 スクリーニング新指標の有用性—：第 45 回日本マススクリーニング学会. さいたま市, 2018/8/17～18.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

### 【現行のカットオフ値】



### 【99.9%値の追加】

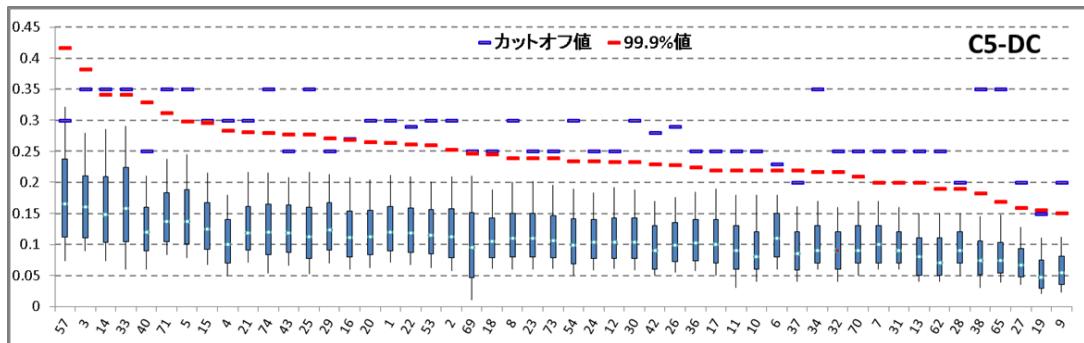
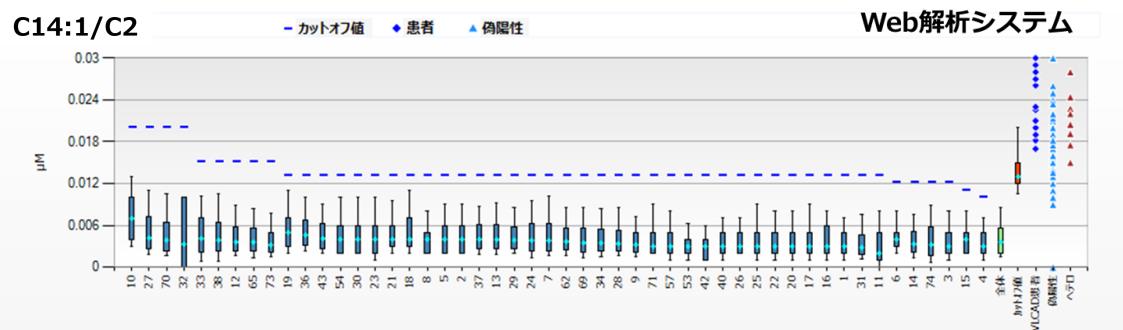


図 1. C5-DC の現行カットオフ値と 99.9%値

### 【現行のカットオフ値】



### 【99.9%値の追加】

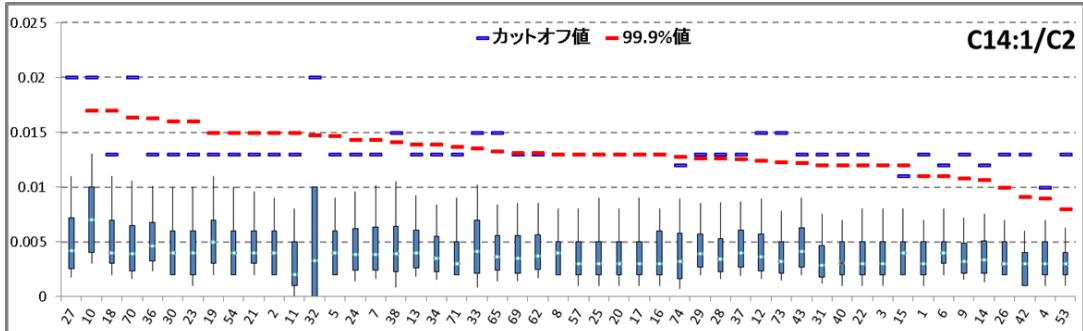


図 2. C14:1/C2 の現行カットオフ値と 99.9%値

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）  
分担研究報告書

分担研究課題名：新生児マススクリーニング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）

## 二次検査法の有用性と問題点の検討（第二報）

研究協力者：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

昨年度の本研究班で報告した二次検査法の検査成績の続報を報告した。複数の検査項目を組み合わせることによって、新生児マススクリーニング（NBS）の濾紙血で病態の鑑別が可能となり、早期に適切な診断・治療の支援目的においても有用性であることが確認された。また、NBS以外の有症状例であっても、二次検査法による早期の鑑別診断支援の意義が認められた。しかしながら、現在、代謝異常疾患の二次検査を実施している施設は限られているため、各検査施設で導入しやすい環境を提供可能な方法を引き続き検討したい。

### 研究協力者

稻岡一考：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－・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

### A. 研究目的

現在全国で実施されているタンデム質量分析計（タンデムマス）によるNBS（タンデムマス法）は分離カラムを装着しないフローインジェクション分析法であるため、同一の質量/電荷比を有する幾何異性体や偽陽性物質を分別することができない。本二次検査法では、高速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NBSの濾紙血を使用し、偽陽性例の削減と病態の鑑別を目的として行われる。本年度は昨年度報告以降に運用した検討した実績を報告し、実用性・有効性を評価することを研究目的とした。

### B. 研究方法

東京都予防医学協会（以下、本会）の先天代

謝異常疾患のスクリーニングにおける二次検査はNBSの初回濾紙血検査のアミノ酸測定値が高値の際に既報のLC/MS/MS法にて確認検査として実施した。そのほかは、有機酸代謝異常症の一部の疾患を疑って要精査とした例の精査受診時の濾紙血を用いて実施した。また、NBS外の依頼検査の検体についても、担当医師からの検査依頼時に同等の検査を実施した。検査結果は、NBS要精査例ならびに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) 濾紙血総ホモシステインの分析

2017年度に検体の前処理法と分析条件を検討した濾紙血総ホモシステイン（tHcy）分析法を用いて、過去に診断されたホモシスチン尿症ならびにメチルマロン酸血症患者ならびにNBS要精査（Met高値1例、C3・C3/C2比高値3例）の濾紙血を分析した。同時に採取された尿ではホモシスチン分析（高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法を用いたアミノ酸分析装置）と尿中有機酸分析も併用した。C3・C3/C2比高値例では濾紙血メチルマロン酸（MMA）の分析データ

タも同時に評価した。これらの結果を表1、2に示した。表1に示したように、ホモシスチニン尿症患児では、高Met血症とは異なり、濾紙血tHcyが著明に増加し、尿ホモシスチニン分析の結果とも一致したので両者の鑑別が可能と考えられた。次に表2に示したように、濾紙血MMAとtHcyを同時に分析することで、C3高値を来す病態、特に古典型メチルマロン酸血症とビタミンB12欠乏症・欠損症の鑑別支援が可能であることが確認された。

## 2) 高アンモニア血症例の迅速検査について

本会の濾紙血アミノ酸分析の二次検査法では標準物質と内部標準物質を添加すれば同一分析条件でオロット酸およびウラシルの分析が可能である。現在、公費NBS時に新生児濾紙血でオロット酸を測定し、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症(OTCD)スクリーニングの前向き試験研究を実施している自治体があるが、東京都では現在のところ実施していない。そのため、本会では公費NBSの二次検査法として本法を用いる機会は現在のところはない。しかし、NBS外の代謝疾患を疑う有症状例のなかには著明な高アンモニア血症例を来たし、尿素サイクル異常症が疑われる症例も存在する。本会で経験した新生児期に著明な高アンモニア血症で搬送された症例の検査結果を表3に示した。濾紙血、尿、血清のオロット酸およびウラシルを測定し、即日担当医師に結果を報告した。その結果は翌日以降に判明した尿中有機酸分析の結果と一致した。

## 3) 2018年度のNBS要精査例における実績

東京都における2018年度の代謝疾患NBS要精査は27例あった。その中でアミノ酸・有機酸代謝異常症を疑った13例のうち、8例で精密検査受診時の濾紙血でLC/MS/MS法による二次検査を行った結果を表4にまとめた。ビタミンB12欠乏症(表4のNo.1=表2の症例3)ならびにメチルマロン酸血症(表4のNo.2)では、同時に検査依頼があった尿中有機酸分析に先立って化学診断に結びつく結果が得られた。Cit高値例(同8)では、Citと同時に濾紙血ASA、Ser、Thrも測定することで、アルギニノコハク酸尿症の否定、シトリン欠損症の早期からの疑い(ASA感度以下、Thr/Ser比、Cit/Ser比上昇)が指摘された。その後本例は、東北大に依頼したシトリン欠損症の高頻度変異解析によって本症である

ことが確定した。C5-OH高値2例(同6,7)ならびにMet高値例3例(同3-5)の濾紙血では、各々の測定対象物質である3-メチルクロトニルグリシン(3MCG)ならびにtHcyは検出されなかつた。C5-OH高値例では2例とも本人の尿中有機酸分析においても3MCGの排泄増加を認めなかつたが、そのうち1例はMCCC2の複合ヘテロ変異が認められたため3-メチルクロトニルCoAカルボキシラーゼ欠損症(MCCD)と診断された。他方は、母親のアシルカルニチン分析、尿中有機酸分析でも異常が認められず、経過観察中である。一方、Met高値3例のうち2例では尿ホモシスチニン分析も行ったが暫定カットオフ値未満であり、Met高値遷延は認めるもののホモシスチニン尿症は否定的な結果であった。後日、担当医師からコマーシャルラボに別途外注検査を依頼した血中tHcyも基準範囲内であったと情報提供があり、本会の検査結果と一致することが確認された。

また、タンデムマス法で初回濾紙血でLeu+Ile and/or Val高値で確認検査の対象となった25例については、全例LC/MS/MS法で確認検査を施行したがallo-Ileが検出された例は1例も存在しなかつた。この確認検査によってLeu単独高値が確認された2例は要再採血としたが、再採血検査の結果、Leuは正常化していたので異常なしと判定された。

## 4) 2018年度のNBS外の依頼検査における実績

本会ではNBS開始当初から要精査例の受診時や診断された代謝疾患罹患者の経過観察の検査、ならびに代謝疾患を疑ったNBS外の未診断例の依頼検査を無料受託していたが、2017年度から有償化した。その依頼検体のうち、濾紙血アミノ酸分析は2017年度まではHPLC法で行っていた(シトルリン血症ならびにアルギニノコハク酸尿症例はタンデムマス法にて検査した)が、2018年度からは濾紙血アミノ酸分析は全例LC/MS/MS法に変更した。2018年度はのべ2,097件の依頼検体を受託し、279件のアミノ酸分析を本法で行った。また、血中アミノ酸分析(血漿、血清)の依頼例では、通常はHPLC法(アミノ酸分析装置)を使用しているが分析時間が120分/件と時間を要し、実際に定量値を算出するまでにはほぼ一日要するため、緊急対応が必要な場合にはLC/MS/MS法(分析時間13分/件)で分析可能な範囲のアミノ酸データを報告した。

#### D. 考察

先天性代謝異常症のNBSにおけるLC/MS/MS法を用いた二次検査の有用性は既報の通りであるが、今回は2018年度に実施した本検査の実績について報告した。濾紙血MMAとtHcyの同時分析では、古典型メチルマロン酸血症とビタミンB12欠乏症の鑑別で有用である。いずれの病態であっても基本的には濾紙血、尿とともにMMAが検出されるが、その濃度レベルは10倍程度異なる（古典型メチルマロン酸血症>>ビタミンB12欠乏症）ことが多い。この結果は、尿中有機酸分析におけるMMA排泄レベルの多少とも一致した。これにtHcyが加わった場合、濾紙血の検査で両者の病態の鑑別のために迅速でより有用な情報を提供することが可能であり、既報と同様に診断的価値があると考えられた。

また、濾紙血オロット酸およびウラシルについては、OTCDとCPS-1欠損症・NAGS欠損症の鑑別と、尿中有機酸分析の結果に先立つ迅速な化学診断支援に有が可能であった。今後、公費NBSの初回検査でオロット酸も測定する体制が一般化されたならば、有力な二次検査法となることが期待される。

さらに、allo-Ileを含めたLeu異性体の分離定量の有用性については昨年度の報告の通りであるが、タンデムマス法においてLeu+Ile高値例はメープルシロップ尿症以外にも、飢餓等による異化亢進時や分析装置の整備状況、環境要因によって出現しやすいことは周知のことである。そのため、各検査室の状況（要再採血率、要精査率、PPV等）によってはtHcyやMMA定量等よりもLeu異性体の分離定量法導入の優先順位が高いと思われた。しかしながら、LC/MS/MS法によるアミノ酸・有機酸等の分析は少數の施設で行われているのみであり、分析装置メーカーの支援によって本法の導入が実現した検査施設もある。また、公費NBSとは別にライソゾーム病の検査法のひとつとしてLC/MS/MS法を選択した施設もあり、いずれも今後の成績の報告が待たれる。一方、副腎過形成症の二次検査法としてのLC/MS/MS法は少しずつ広まりつつある。その背景には、検査試薬キットメーカーによる支援があった。この点を考慮して、各検査施設でもLC/MS/MS法によるアミノ酸・有機酸等の分析法を導入しやすい環境を提供可能な方

法を引き続き検討したい。

なお、これらのLC/MS/MS法はNBS外の依頼検査にも応用が可能であるため、代謝疾患を疑う有症状例の診断・鑑別支援のための有用性も極めて高いと考えられた。

#### E. 結論

LC/MS/MS法による代謝異常疾患の二次検査法の本会での運用について報告した。今後も本法を有効に活用するとともに普及にむけた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) 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: LC/MS/MS法によるイソ吉草酸血症の2次検査法の有用性—濾紙血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—. 日本マスクリーニング学会誌. 28(3): 37-46, 2018.
- 2) Nakazaki K, Ogawa E, Ishige M, Ishige N, Fuchigami T, Takahashi S: Hypocarnitinemia observed in an infant treated with short term administration of antibiotic containing pivalic Acid. Tohoku J. Exp. Med. 244: 279-282, 2018
- 3) 渡辺和宏, 長谷川智美, 石毛信之, 間下充子, 鈴木 健, 大和田 操: フェニルケトン尿症スクリーニング—40年間の成績と今後の課題—. 日本マスクリーニング学会誌. 28(1): 93-99, 2018.

##### 2. 学会発表

- 1) 石毛信之, 渡辺和宏, 長谷川智美, 小西 薫, 世良保美, 石毛美夏: LC/MS/MS法による新生児マスクリーニングの二次検査法の有用性. 第60回日本先天代謝異常学会総会, 岐阜市, 2018. 2018/11/8~10.
- 2) Hiroyuki Iijima, Nobuyuki Ishige, Mitsuru Kubota: Liquid chromatography tandem-mass spectrometry as follow-up assessment for methylmalonic aciduria. 第60回日本先天代謝異常学会総会, 岐阜市, 2018. 2018/11/8~10.
- 3) 永松扶紗, 大竹 明, 石毛信之, 小林弘典, 深尾敏幸, 長谷川行洋: 新生児マスクリーニン

グで発見された乳児発症型グルタル酸血症Ⅱ型の1例. 第60回日本先天代謝異常学会総会, 岐阜市, 2018. 2018/11/8~10.

G. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

表1 ホモシスチン尿症患児・高メチオニン血症の鑑別

症例	ろ紙血 (μM)		尿	
	Met	tHcy	ホモシスチン (μmol/mmol Cr)	
			LC-MS/MS	AAA*
	80.00	7.00	1.00	
ホモシスチン尿症患児	592.5	96.41	<b>78.74</b>	64.05
高メチオニン血症要精査例 精査受診時(生後3週間後)	169.5	4.61	0.71	N.D
一ヶ月後	199.0	6.51		

表2 メチルマロン酸排泄を認めるC3高値例における鑑別診断

症例 (日齢)	ろ紙血					尿		
	Fl-MS/MS C3 (μM)	C3/C2	Met (μM)	LC-MS/MS MMA (μM)	tHcy (μM)	ホモシスチン (μmol/ mmol Cr)	MMA	
1: 精査受診時 (30)	3.88	0.39	34.1	0.11	<b>5.12</b>	<b>17.21</b>	<b>6.6 (AAA)</b>	↑
Vit B12内服2週間後 (71)	1.49	0.08	23.5	0.06	—	3.36	—	—
2: 精査受診時 (28)	4.50	0.41	34.90	0.13	<b>3.32</b>	<b>23.22</b>	<b>0.77 (AAA)</b>	↑
Vit B12内服10日後 (56)	1.39	0.07	24.7	0.06	—	1.10	—	—
3: 精査受診時 (24)	2.97	0.31	39.2	0.08	<b>7.21</b>	<b>11.33</b>	<b>2.32 (LC-MS/MS)</b>	↑
Methylmalonyl-CoA mutase 欠損症	24.83	0.66	12.5	1.99	<b>44.48</b>	2.37	—	3↑
カットオフ値	3.60	0.25	80.0	0.25	<b>3.00</b>	<b>7.00</b>	<b>1.00 (LC-MS/MS)</b>	
Control DBS (n = 10)		C3/Met	MMA	tHcy				
mean±SD		0.051±0.008	N/D-0.53	3.42±0.66				

表3 オロット酸・ウラシルの分析結果による鑑別診断

症例	ろ紙血 (D) または 血清 (S) (μM)				尿				診断
					LC/MS/MS (μmol/mmol Cr)		GC/MS		
	Cit	Arg	ORA	U	ORA	U	ORA	U	
1: 男児	D 2.31	36.7	<b>53.7</b>	<b>97.5</b>	<b>406.9</b>	<b>43.0</b>	↑↑↑	↑↑↑	OTCD
	S 3.01	152.8	<b>102.1</b>	<b>114.3</b>					
2: 女児	なし				1.93	1.13	→	→	CPS-1D
Control (n = 4)	S 26.99	131	<b>N. D</b>	2.45 ±1.45	1.77 ±1.20	4.33 ±1.66	→	→	(尿素サイクル異常症非罹患者)
OTCD, 女児	S 26.99	133.0	<b>N. D</b>	<b>25.41</b>	1.83	<b>21.27</b>	→	↑	(既診断例)

表4 2018年度のNBS要精査例の二次検査成績

No.	NBS要精査の異常項目	精査受診時*のろ紙血二次検査、尿検査	検査結果	診断等
1-2	C3 · C3/C2	DBS: MMA、tHcy 尿: ホモシスチン分析 (Case1のみ)、有機酸分析	1 : MMA > 7μmol/L tHcy > 10μmol/L 尿ホモシスチン > 2μmol/L 尿中有機酸分析: MMA軽度排泄	VB12欠乏症
			2 : MMA > 50μmol/L tHcy (-) 尿中有機酸分析: MMA著明に排泄上昇	メチルマロン酸血症
3-5**	Met	DBS: tHcy 尿: ホモシスチン分析	いずれも (-)	ホモシスチン尿症否定、経過観察
6-7	C5-OH	DBS: 3MCG 尿: 有機酸分析	3MCG (-) 尿中有機酸分析: 3MCGの明らかな排泄増加を認めず	6 : MCDD (遺伝子解析にて診断)
				7: 経過観察
8	Cit	DBS: ASA、Thr/Ser、 Cit/Ser	ASA(-) Thr/Ser、Cit/Ser高値	シトリン欠損症 (ガラクトース正常)

\*:高Met血症1例はろ紙血のみの検査依頼であったため、本会では尿・血中アミノ酸分析を実施していない。

\*\*:上記1例以外は全例、血中アミノ酸分析も行っている。

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）  
分担研究報告書

分担研究課題名：新生児マススクリーニング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欠損症の担当医療者および患者家族に対する情報提供資料の作成**  
研究協力者：山田 健治（島根大学医学部小児科・助教）

**研究要旨**

CPT2欠損症は新生児マススクリーニング対象疾患の中でも突然死を来しやすい疾患であり、その予防には主治医だけでなく患者およびその家族が突然死の危険性について深く理解する必要がある。本研究は、突然死を予防するための具体的な方策を記載したパンフレットを作成し配布することを目的としている。今年度は主治医向けのパンフレットが完成しマススクリーニングの精査医療機関に配布した。また、患者家族向けのパンフレットについては、実際の患者家族などからも助言を得て、必要な情報や患者目線で分かりやすい情報提供のやり方を検討している。

**研究協力者氏名**

坊亮輔（神戸大学大学院  
医学研究科小児科学・助教）  
小林弘典（島根大学医学部小児科・助教）  
松本裕子（香川県立保健医療大学保健医療  
学部看護学科小児看護学・助教）

**A. 研究目的**

カルニチンパルミトイльтランスフェラーゼ2（CPT2）欠損症は2018年度から新生児マススクリーニング（NBS）の対象疾患となった。CPT2欠損症は他のNBS対象疾患に比して突然死が多いとされており、今後は発症前に診断される例が増えてくると予想される。一方で、NBSで発見されながら突然死したCPT2欠損症の患児がこれまでに2例報告されている（特殊ミルク情報. 2016）。どちらの症例も、発熱や胃腸炎症状が契機となった急性発作であり、いわゆるシックデイ対策の不十分さが問題であったと考察されている。つまり、CPT2欠損症による突然死を予防するためには、NBSによる発症前診断だけでは足りないと言える。

本研究では、現行のガイドライン（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2015）には記載されていないシックデイ対策や頻回授乳（食事）の重要性を強調したパンフレットを主治医向け、および患者・家族向けとそれぞれに作成・配布して、CPT2欠損症の突然死を予防することを目的としている。

**B. 研究方法**

主治医向けのパンフレットと患者家族向けのパンフレットは別々に作成するが、以下の点は共通している。

具体的には、CPT2欠損症に関わる過去の報告や論文などを元に、パンフレットの原案を作成する。それを専門家（医師、看護師）や、患者会、実際の患者（およびその家族）に見せて、各々の立場からの意見をメールや手紙などで収集しパンフレットの完成を目指す。

なお、主治医向けパンフレットでは特に医師側の意見を、患者家族向けパンフレットには患者会や患者自身の意見を尊重しな

がら、研究協力者と相談して、掲載すべき内容を取捨選択する方針とする。

#### (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。そのため本研究においては倫理委員会の申請を行っていない。

### C. 研究結果

2018年9月に主治医向けパンフレットは別添のものが出来上がり、NBSの精査医療機関（NBSで疑陽性となった新生児が受診する医療機関）に配布した。パンフレットでは、CPT2欠損症の病態の他、突然死が多いこと、シックデイとは何か、シックデイでの具体的な対応策なども記載した。また、パンフレットを配布しただけでなく、国立成育医療研究センター・マスククリーニング研究室のホームページ（HP）上にPDF形式でダウンロードできるよう掲載した。

患者家族向けのパンフレットは平成31年3月現在で、原案が完成し、種々の専門家や患者家族会などから意見を求めているところである。原案には病気の説明、頻回授乳やシックデイの対応の重要性を記載すると共に、受診の目安となる症状を列記し、フローチャート形式で適切なタイミングで医療機関を受診できるようにしている。さらにパンフレットを患者家族に配布するだけでなく、上記HPに追加情報やQ&A集を掲載する予定である。パンフレットには上記HPのQRコードを掲載し、より詳しい情報を知りたい家族への要望に応えられるものにする。

なお、当初は日本マスククリーニング学会や日本先天代謝異常学会の承認を得るようなパンフレットの作成を目指していたが、事務手続きが煩雑になること、班研究の監修で作成されたことが明示されていれば実用に問題ないと判断されたことから、学会からの承認を得ない方針とした。

### D. 考察

主治医向けパンフレットは完成し配布し

終わっているが、各医療機関からの反響はなく、本パンフレットがどの程度役立っているのか把握出来ていない。パンフレットを完成させるだけでなく、どのように使われているのか、主治医の啓発につながったのか、逆に問題点はないのか、といった評価を行うことも研究内容に盛り込むべきであった。なお、実際に患者を診療したことのない医師にとっては、パンフレットを配布されても、その必要性を感じにくい。そこで、紙媒体だけでなく電子媒体でのアクセスを可能とした。これにより、必要なタイミングで（患者を診断した時に）パンフレットの情報を取得することができる。また、実際のダウンロード数などは把握出来ていないが、医療者でなくともダウンロードできることから、主治医の啓発だけではなく、看護師などのコメディカルや患者・家族への情報提供にも寄与するものと考えられる。

また、患者家族向けパンフレットについても、電子媒体を利用する方針とした。CPT2欠損症は希少難病であり、パンフレットの紙面では充分な情報提供が出来ないためである。一方で過剰な情報は診断された直後の家族をさらに抑うつ的な気持ちにさせる可能性もある。分量の多いパンフレットは読みにくく、必要な情報を探しにくい、と言ったデメリットも予見された。さらに患者の年令によって患者・家族が直面する問題は異なる。例えば小学生になると体育や通学などにおける運動制限が問題となる。ところがこのような情報は、新生児期に診断された家族にとっては不要である。HPでこれらの情報を掲載すれば、患者自身が必要な情報を自ら取捨選択して読むことが出来るため、これらのデメリットを軽減できると考えた。このようなアイデアは患者や家族会、看護師といった医師以外の協力者がいたからこそ発案されたものであり、患者目線の情報提供が出来る体制が完成しつつある。

### E. 結論

主治医向けのCPT2欠損症の情報提供用パンフレットを作成し配布したが、それがどの

ように利用され、実際にCPT2欠損症の突然死予防に貢献するかどうかは今後も継続的な観察、評価が必要である。患者向けパンフレットは作成中であるが、この作成ノウハウは他の疾患における資料作成にも応用するべきだろう。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

①N Shibata, Y Hasegawa, K Yamada, H Kobayashi, J Purevsuren, Y Yang, VC Dung, NN. Khanh, IC Verma, SB Mahay, DH Lee, DM Niu, GF Hoffmann, Y Shigematsu, T Fukao, S Fukuda, T Taketani, S Yamaguchi. Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. expanded newborn screening. *Mol Genet Metab Rep.* 2018 May 21;16:5-10.

②Yamada K, Taketani T. Management and diagnosis of mitochondrial fatty acid oxidation disorders: focus on very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Hum Genet.* 2019 Feb;64(2):73-85.

③李知子、山本和宏、起塚庸、山田健治、小林弘典、湯浅光織、重松陽介、原圭一、但馬剛、竹島泰弘. 新生児スクリーニングで異常を認めず、横紋筋融解症を機にカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2 (CPT) 2 欠損症と診断された幼児例. 日本マスクリーニング学会誌 第 28 卷 (3 号) 2018 年. p64-70.

④井田博幸、松田一郎、大和田操、岡野善行、大浦敏博、山口清次、青木菊磨、山田健治、横山和紀. 追跡可能な 20 歳以上のホモシスチン尿症患者の主治医を対象にした長期予後のアンケート調査. 特殊ミルク情報 54 号:45-51. 2018 年 11 月.

### 2. 学会発表

①山田健治、小林弘典、長谷川有紀、山口清次、竹谷健. 出生直後のアシルカルニチン分析で診断できなかった CPT2 欠損症の一例. 第 45 回日本マスクリーニング学会. 埼玉

, 2018 年 8 月.

②李知子、山本和宏、山田健治、小林弘典、湯浅光織、重松陽介、但馬剛、竹島泰弘. 新生児タンデムマスクリーニングで異常指摘されず、横紋筋融解症を機に CPT2 欠損症と診断された幼児例. 第 45 回日本マスクリーニング学会. 埼玉, 2018 年 8 月.

③山田健治、伊藤道徳、小林弘典、長谷川有紀、山口清次、竹谷健. 新生児マスクリーニングを契機に発見された FLAD1 変異によるグルタミン酸血症 2 型の一例. 第 60 回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜, 2018 年 11 月.

④李知子、山本和宏、山田健治、小林弘典、湯浅光織、重松陽介、原圭一、但馬剛、竹島泰弘. 新生児タンデムマスクリーニングで異常を認めず、横紋筋融解症を機に CPT2 欠損症と診断された幼児例. 第 60 回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜, 2018 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  
該当なし
2. 実用新案登録  
街頭なし
3. その他  
特になし

# CPT2 欠損症患者の 診療に関わっておられる方へ

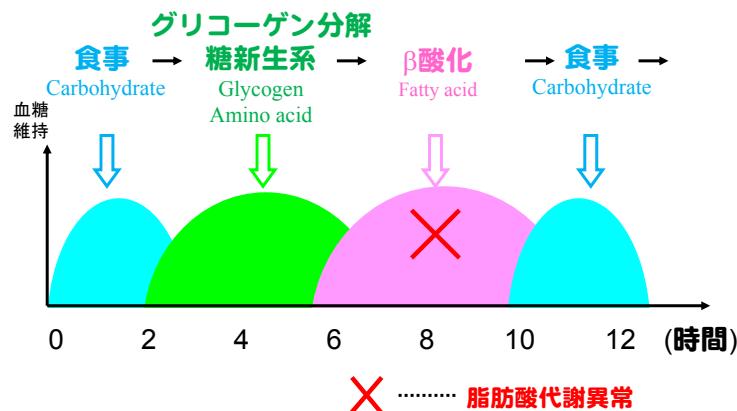
危険な急性発症を防ぐために



平成 30 年 9 月

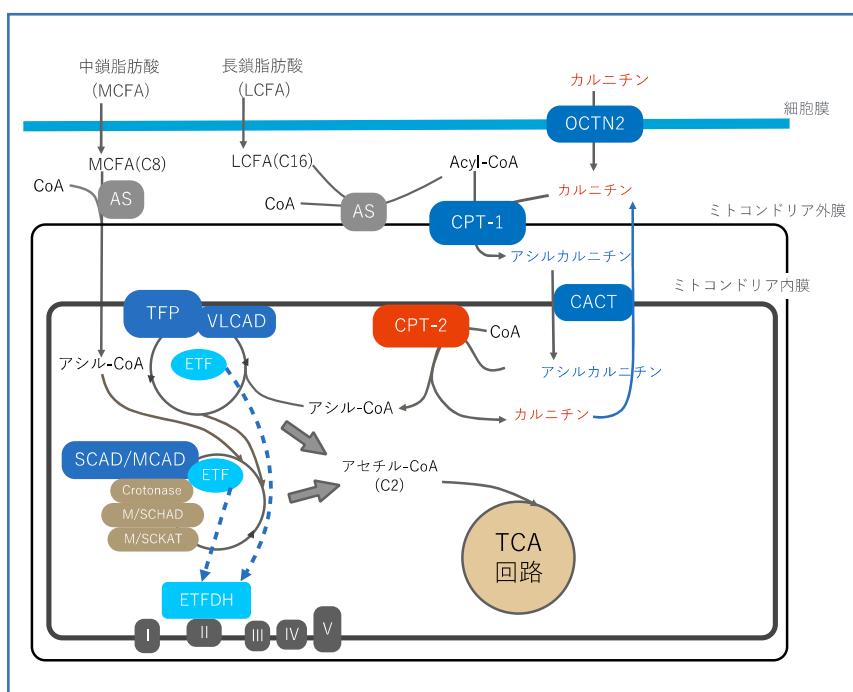
厚生労働行政推進調査事業費補助金  
「新生児マスククリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究」班  
(研究代表者:但馬 剛)

## エネルギー供給と脂肪酸代謝異常症



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。『新生児マスククリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2015』にも詳しい病態や治療法について記載がありますが、本資料の作成メンバーは現行版ならびに改訂中の『診療ガイドライン』作成にも携わっており、内容についてはガイドラインの記載と矛盾がないように作られています。本資料はガイドラインの内容を補足するためのものであり、ガイドラインと合わせてご利用下さい。

## 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中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产生できません。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。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はそのためです。β酸化への需要が高まる誘因(発熱・運動負荷などエネルギー必要量の増加や相対的な経口摂取の不足)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脳や肝臓や横紋筋(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ニンキナーゼ(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、糖新生や脂肪酸β酸化によるエネルギー代償機構によって体内的グルコース消費は抑制されます。本疾患の場合はβ酸化障害のみならず、結果的にATP産生不全によって糖新生も抑制されるため、血糖の維持が出来ません。したがって、残りわずかな血中グルコースがまたたく間に消費され、**非常に急激かつ重篤な低血糖に陥ります**。その結果、低血糖性脳症や心停止による急死に至ることもあるのです。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クリーニングでCPT2 欠損症と診断されたながら、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、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、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をし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とも 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。

一方、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と考えています。

## CPT2 欠損症の具体的な対応例

急性発症時の対応といつても、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であると考えています。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、年齢とともに急性発作のリスクは減少します。一つの参考として、欧米で患者が非常に多い 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としても、一つの目安にはなると思われます。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。

また、診断直後の患者家族には孤独感や金銭的な不安などもあるため、必要に応じてメディカルソーシャルワーカー、地域連携の看護師やスタッフと連携した診療が望まれます。授乳間隔や食事療法に不安のある患者さんには管理栄養士から話を聞いてもらうのも良いでしょう。

## CPT2 欠損症の診断・治療や管理に迷ったら

本疾患のこと、本リーフレットの内容などについてご相談がありましたら、遠慮なく私達（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）にご連絡下さい。

また、CPT2 欠損症に関わらず、脂肪酸代謝異常症の診療や新生児マススクリーニングに関わる内容であれば「タンデムマススクリーニング（TMS）コンサルテーションセンター（03-3376-2550）（<http://tandem-ms.or.jp/consultation-center>）」でもご相談できます。

更に、患者家族会（ひだまりたんぽぽの会、<http://hidamari-tanpopo.main.jp/>）への参加や JaSMIn（<https://www.jasmin-mcbank.com/>）などの患者登録システム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。これは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。



### 連絡先・相談先

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

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

E-mail:[tajima-g@ncchd.go.jp](mailto:tajima-g@ncchd.go.jp) 電話 03-5494-7133 FAX 03-5494-7203

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）  
分担研究報告書

分担研究課題名：  
新生児マススクリーニング発見症例の登録・コホート体制の構築に関する研究  
研究分担者：小林 弘典（島根大学医学部小児科・助教）

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 184 例の患者について、前年度までにフォロー中の 175 例について追跡調査を行った。累積の死亡例は TFP 欠損症例が 1 例加わり 6 例となった。フォロー途絶例は 13 例であった。本研究デザインでは途絶原因を明かにする事が出来なかつたが、今後の課題である。成育基本法の成立によって、今後は自治体内におけるマススクリーニング事業のデータベース化が進むと期待される。これらを集約して、各自治体にフィードバック出来るような体制構築が望まれる。

研究協力者氏名

山田健治（島根大学医学部小児科・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事ができるが、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；以下、山口班と記載）では3年間を通じて、自治体から提供を受けた情報（一次調査）を元に、診断・治療を行っている主治医に向けて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、先行する山口班の研究で 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患者の予後、疾患毎の課題、スクリーニングシステムとしての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 184 例の患者のうち前年度までにフォロー中止もしくは死亡した例を除いた 175 例について、追跡調査表を送付した。調査は主治医に対して行い、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。調査表は 2018 年 12 月に発送し、2019 年 3 月末までに回答が得られた分について検討を行った。

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)

#### (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

#### 患者内訳について

175 例の調査に対して 151 症例の回答が得られた（86.3%）。今回調査票の返答が得られたなかにおける患者内訳を表 1 に示す。ここにはこれまでに報告された死亡例は含めていない。

	確定診断名	患者数
脂肪酸代謝異常症	CPT-I 欠損症 (CPT1)	3
	CPT-II 欠損症 (CPT2)	5
	MCAD 欠損症 (MCAD)	9
	VLCAD 欠損症 (VLCAD)	18
	三頭酵素欠損症 (TFP)	1
	グルタル酸血症 II 型 (GA2)	1
有機酸代謝異常症	全身性カルニチン欠乏症 (CUD)	8
	メチルマロン酸血症 (MMA)	9
	プロピオン酸血症 (PA)	36
	イソ吉草酸血症 (IVA)	2
	グルタル酸血症 I 型 (GA1)	5
	メチルクロロトニルグリシン尿症 (3-MCC)	9
アミノ酸代謝異常症	フェニルケトン尿症 (PKU)	12
	高フェニルアラニン血症	15
	メープルシロップ尿症 (MSUD)	2
	シトルリン血症 I 型 (CIT1)	4
	アルギニノコハク酸尿症 (ASA)	1
	シトリン欠損症 (CTRN)	11
	合計	151

表 1. 回答の得られた患者内訳

疾患名	性別	死亡年齢	備考
1 プロピオン酸血症	男	日齢11	新生児期発症。結果報告時はすでに発症
2 TFP欠損症	女	日齢40	新生児期発症。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	インフルエンザ罹患を契機に代謝不全で死亡
6 TFP欠損症	男	3歳9か月	急性胃腸炎を契機に心筋炎、心不全で死亡

表 2. 死亡例のまとめ

#### 死亡例について

本研究ではこれまで 5 例の死亡例が確認されていたが、本年度の研究では新たに TFP 欠損症患者の死亡例が報告された。3 歳 9 か月時に急性胃腸炎を契機とした代謝不全により心筋症をきたした事が契機になっていた。これまでの死亡例の一覧を表 2 に示す。1 歳以降では感染症に伴う急性代謝不全の発症が契機になっている事が分かる。

#### フォロー途絶例について

フォロー途絶例として返答は 13 例であった。内訳は軽症プロピオン酸血症が 4 例、全身性カルニチン欠乏症が 3 例、PKU+高 Phe 血症が 3 例、MCAD 欠損症、MCC 欠損症、シトルリン血症が各 1 例であった。全身性カルニチン欠乏症の 1 例は海外転居、MCC 欠損症については今後フォロー再開予定であると返答があった。

### D. 考察

本研究では最長5年の追跡期間に基づく検討を行った。調査票の回収率は5年目になつても86.3%と良好な回収率を推移している。

死亡例については累積で6例となった。そのうち1歳以降に死亡した4症例はいずれも感染（そのうち2例は胃腸炎）が契機となつておらず、これらの疾患においてシックデイの対応などが極めて重要である事が改めて示された。今後、ガイドライン作成等にあたっての有益なエビデンスとなる事が期待される。また、これらの1歳以降の死亡例については、従来のスクリーニング翌年の横断的調査では把握する事が出来ない。マスクスクリーニング事業の追跡調査の全国実施が望まれる。

一方、フォロー途絶例などが一定数存在する事が明らかになった。軽症プロピオン酸血症は無症状・無治療で経過観察する症

例が多いこともその一因になっていると思われるが、生涯にわたってフォローアップが必要であると思われる他の疾患についてはどの様な経緯でフォロー途絶が起こったのか、転居例を除いて本研究のデザインでは把握する事が出来なかった。

2018年12月には、いわゆる「成育基本法」が成立した。ここでは自治体は小児保健事業について以下の事を行う事が示されている。

- ・ 小児保健事業での情報収集・管理してデータベース化
- ・ 死亡例のデータベース化
- ・ 施策を適正に行うために各段階で生じる健康問題等に関する調査および研究等

新生児マススクリーニング事業の対象疾患には超稀少疾患が含まれるため、自治体のみでの情報収集であるとスクリーニング事業の全体像が分かりにくい側面も生じる事が予想される。自治体間の情報を集約した上でそこから得られる情報を各自治体にフィードバックする様なシステムの構築が望まれる。

## E. 結論

患者追跡を行うことで、死亡例やフォロー途絶例の把握を行う事が可能であり、今後のガイドライン作成やマススクリーニングシステムの課題を明らかにする事ができる。2018年12月に成立した「成育基本法」では小児保健事業における情報収集を行い、死亡例等を含めてデータベース化を行う事が示されている。わが国全体のマススクリーニング事業を考える上では、これらの自治体データを集約して有益なフィードバックを行う体制を検討することが望まれる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 小林弘典：新生児マススクリーニングと臨床検査におけるMS/MSの役割～研究から臨床検査にするための難しさ～. 臨床病理 66(4): 408-413, 2018

2. Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yang Y, Dung VC, Khanh NN, Verma IC, Mahay SB, Lee DH, Niu DM, Hoffmann GF, Shigematsu Y, Fukao T, Fukuda S, Taketani T, Yamaguchi S : Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. Expanded newborn screening. Molecular Genetics and Metabolism Reports 16: 5-10, 2018
3. 李知子, 山本和宏, 起塙庸, 山田健治, 小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 原圭一, 但馬剛, 竹島泰弘：新生児スクリーニングで異常を認めず、横紋筋融解症を機にカルニチンパルミトイльтランスフェラーゼ 2 (CPT2) 欠損症と診断された幼児例. 日本マススクリーニング学会誌 28(3): 331-338, 2018

### 2. 学会発表

1. 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健：出生直後のアシルカルニチン分析で診断できなかったカルニチンパルミトイльтランスフェラーゼ II (CPT2) 欠損症の一例. 第 45 回日本マススクリーニング学会学術集会. 埼玉, 2018 年 8 月 (2018. 17-18, 会長 大竹明)
2. 李知子, 山本和宏, 山田健治, 小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 但馬剛, 竹島康弘：新生児タンデムマススクリーニングで異常指摘されず、横紋筋融解症を機にCPT2欠損症と診断された幼児例. 第 45 回日本マススクリーニング学会学術集会. 埼玉, 2018 年 8 月 (2018. 17-18, 会長 大竹明)
3. Yamaguchi S, Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yang Y, Dung VC, Verma IC, Shigematsu Y, Fukao T, Taketani T: Country-specific metabolic diseases detectable by mass spectrometry in Asian countries: symptomatic

- screening for organic acidemias, fatty acid oxidation defects as well as amino acidemias. The 5th Asian Congress of Inherited Metabolic Diseases. China, 2018 年 8 月 (2018.8.23-26, 会長 Luo Xiaoping)
4. 山口清次, 柴田直昭, 長谷川有紀, 山田健治, 小林弘典, 重松陽介, 竹谷健: タンデムマス (TMS) スクリーニング対象疾患のアジア諸国における頻度の多様性: GC/MS と TMS による代謝異常スクリーニング. 第 43 回日本医用マススペクトル学会. 札幌, 2018 年 9 月 (2018.9.6-7, 会長 千葉仁志 )
5. 長谷川有紀, 山田健治, 小林弘典, 山口清次, 竹谷健: 新生児マススクリーニングで C5DC 高値を示す症例の臨床的背景. 第 60 回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜市, 2018 年 11 月 (2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)
6. 大國翼, 小林弘典, 田中美砂, 折居健治, 深尾敏幸, Dung Chi Vu5: LC-MS/MS を用いたムコ多糖症 5 疾患 (I, II, IIIB, IVA, VI) 同時スクリーニング法の確立. 第 60 回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜市, 2018 年 11 月 (2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)
7. 沼倉周彦, 但馬剛, 小林弘典, 坂本修, 重松陽介, 山口清次 : タンデム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. 第 60 回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜市, 2018 年 11 月 (2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)
8. 山田健治, 伊藤道徳, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: 新生児マススクリーニングを契機に発見された FLAD 1 変異によるグルタル酸血症 2 型の一例. 第 60 回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜市, 2018 年 11 月 (2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)
9. 李知子, 山本和宏, 山田健治, 小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 原圭一, 但馬剛, 竹島泰弘: 新生児タンデムマススクリーニングで異常を認めず, 横紋筋融解症を機に CPT2 欠損症と診断された幼児例. 第 60 回日本先天代謝異常学

会総会. 岐阜市, 2018 年 11 月  
(2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)

#### 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  
該当なし

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）  
分担研究報告書

分担研究課題名：  
タンデムマス新生児スクリーニング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、104例（48.0%）の情報を収集した。疾患による死亡は7例（6.7%）、精神遅滞は16例（15.4%）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。

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 5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37施設から回答を得たが、基準に合致したのは104例（48.0%）であった。アミノ酸代謝異常症27例、有機酸代謝異常症41例、脂肪酸代謝異常症36例であった。疾患による死亡はメチルマロン酸血症3例、グルタル酸血症2型、VLCAD欠損症、MCAD欠損症、CPT2欠損症で各1例認めた。後遺障害は精神遅滞が多く、アミノ酸代謝異常症で4例、有機酸代謝異常症で8例、脂肪酸代謝異常症で6例の計18例に認めた。

D. 考察

罹患者の死亡は7例（6.7%）、精神遅滞は16例（15.4%）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。メチルマロン血症の予後が悪いことが判明した。死亡例に関しては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

- 1) 沼倉 周彦, 但馬 剛, 小林 弘典, 坂本修, 重松 陽介, 山口 清次：タンデム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. 第60回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜, 2018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

表. タンデムマス試験研究期発見患者の予後調査結果

研究期間 1997～2012年度  
受検新生児総数 1,949,987名

	患者数	回答数	発達遅滞	死亡
アミノ酸代謝異常症	72	27	4	0
有機酸代謝異常症	87	41	8	3
脂肪酸代謝異常症	57	36	6	2
合 計	216	104	18	5

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

新生児マスクリーニングの費用対効果に関する研究

研究分担者：福田 敬（国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センター・センター長）  
研究分担者 西野 善一（金沢医科大学 医学部 公衆衛生学 教授）

研究要旨

わが国の新生児マスクリーニングは、平成 26 年からタンデムマス法が導入され対象疾患が拡大したが、対象疾患の自然歴・予後の解明や治療法の向上などが求められている。また、新生児マスクリーニングを実施するためには費用がかかることから、効率的な実施が望まれる。そのためには、日本でタンデムマス法を実施する場合の費用対効果を評価し、実施のあり方を検討すべきである。

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

研究協力者

此村 恵子（国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センター・研究員）

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

前年度（平成 29 年度）に実施した、国内外の先行研究レビューの結果を参考に日本の制度に適したモデルを開発した。分析方法については、中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン（以下ガイドライン）を参考に検討した<sup>1</sup>。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

（1）分析の枠組み（表 1）

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

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

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

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

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

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

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

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

割引率はガイドラインに従い、年率2%とした。

## （2）分析モデル

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

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

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

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

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

### (3) 費用データ

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

#### (4) 効果の指標

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

本邦におけるQOL値のデータが見つからなかつたため、海外で実施された先行研究のデータを引用することとした。QOL値の取得については既存論文からのシステムティックレビューを実施した。論文の適格基準としては以下の4つを満たすものとした：①対象患者に先天性代謝異常症（フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、シトルリン血症I型、アルギニノコハク酸尿症、ホモシスチン尿症、メチルマロン酸血症、プロピオニ酸血症、イソ吉草酸血症、メチルクロトニルグリシン尿症、HMG血症、複合カルボキシラーゼ欠損症、グルタル酸血症I型、MCAD欠損症、VLCAD欠損症、TFP欠損症、CPT1欠損症、CPT2欠損症）が含まれていること、②サンプル数は1名以上であること、③対象患者の結果が独立して報告されていること、④出版言語は英語もしくは日本語で執筆された論文であること。除外基準は、レビュー論文であること、人以外を対象とした文献の場合とした。検索に利用したデータベースは、PubMed、The Cochrane Library、医中誌Webとした。検索するキーワードは対象となる先天性代謝異常症の疾患名およびQOLに関連する用語（quality of life, life satisfaction, well-being等）とした。検索式は、対象疾患名のいずれかでありかつQOLに関連する用語のいずれかが含まれる場合とした。レビューにおける主要評価項目は、各研究で報告されたQOL値、使用されたQOL調査の尺度、調査対象患者の

背景情報とした。本調査は現在レビューが終了し結果をまとめている段階である。

#### D. 考察

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

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

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

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

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

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

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

#### E. 結論

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

＜参考文献＞

- 1) 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン、第33回中医協費用対効果評価専門部会(H28.1.20)資料
- 2) Thiboonboon K, et al. An Economic Evaluation of Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism Using Tandem Mass Spectrometry in Thailand. *PLOS ONE* 2015; 10(8): e0134782
- 3) Lauren E, et al. The Cost-Effectiveness of Expanding Newborn Screening for up to 21 Inherited Metabolic Disorders Using Tandem Mass Spectrometry: Results from a Decision-Analytic Model. *Value in Health* 2007; 10(2): 83-97
- 4) 大日ら. タンデムマス法を用いた新生児マススクリーニングの費用対効果分析. *日本マス・スクリーニング学会誌* 2007; 17(3): 27-34.

F. 研究発表

特になし

G. 知的財産権の出願・登録

特に記載するべきものなし

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

表1. 「分析の枠組み」の設定

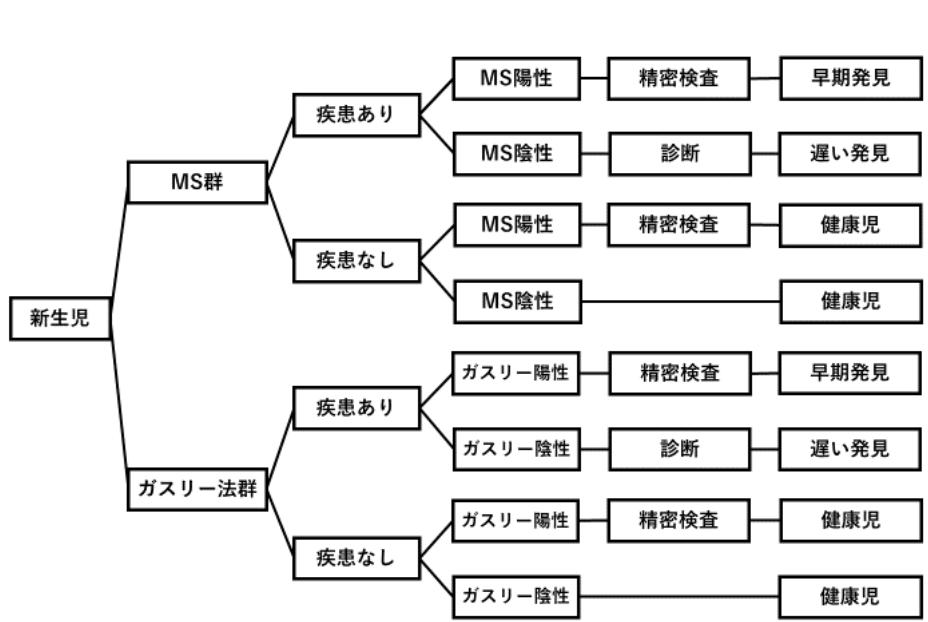
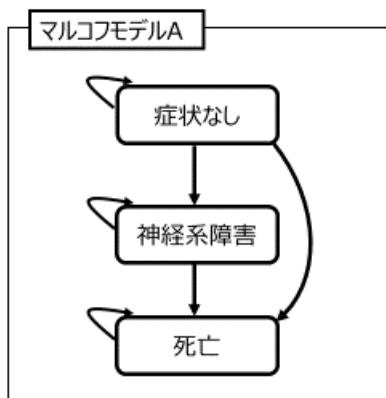
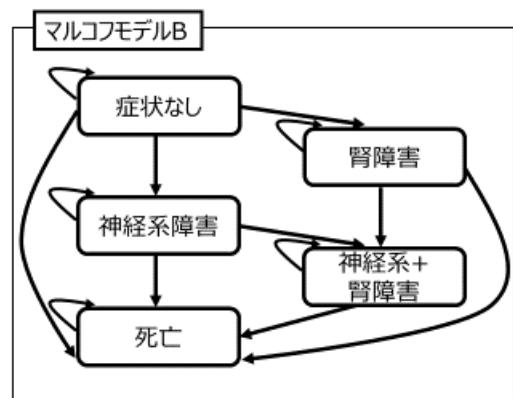


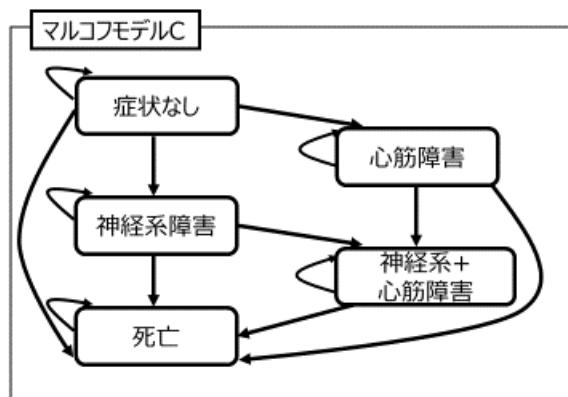
図1 判断樹モデル



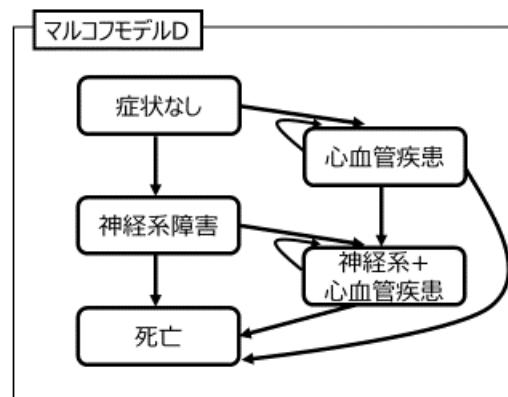
フェニルケトン尿症, メープルシロップ尿症,  
シトルリン血症Ⅰ型, アルギニノハク酸尿症,  
イソ吉草酸血症, メチルクロトニルグリシン尿症,  
HMG血症, 複合カルボキシラーゼ欠損症,  
グルタル酸血症Ⅰ型, MCAD欠損症, CPT1欠損症



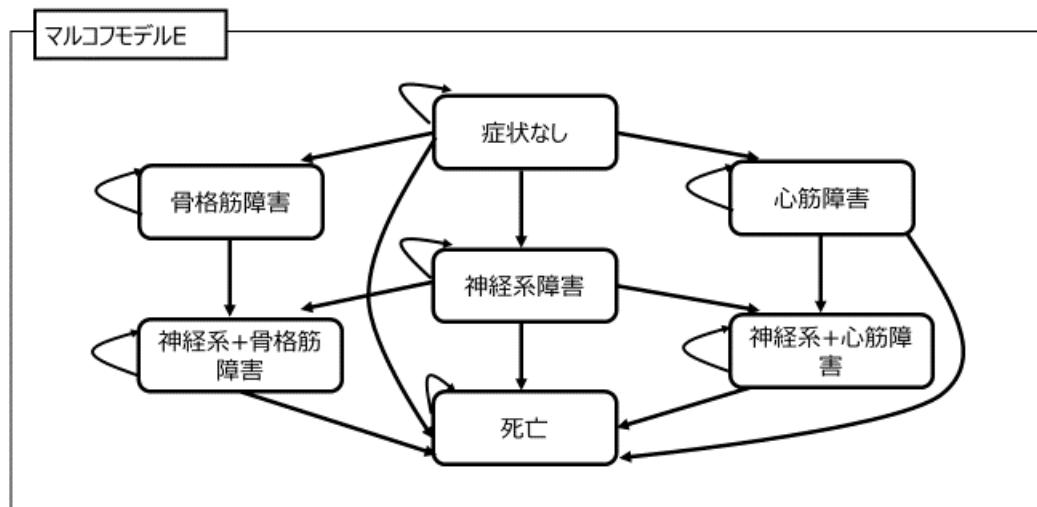
メチルマロン酸血症



プロピオン酸血症



ホモスチン尿症



VLCAD欠損症, TFP欠損症, CPT2欠損症

図2 マルコフモデルA～E

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）  
分担研究報告書

分担研究課題名：今後の新生児マススクリーニングの在り方に関する研究

**新生児スクリーニング情報の全国ネットワーク化の検討  
および新規候補疾患スクリーニングの現状調査**

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**

わが国の新生児マススクリーニング（NBS）は、2001年以後自治体事業である。NBS 対象疾患は稀少疾患が多く、各自治体では患者数が少なく情報が乏しくなりがちで、十分に行政サービスに生かせない面がある。自治体を超えて全国ネットワーク化によって情報共有、情報交換できる体制が望ましい。今年度、各自治体担当者と、各自治体のNBS中核的医師を対象にネットワーク化についてアンケート調査した。NBS連絡協議会または代替の会議は83%の自治体で活動していた。残りの9自治体（17%）は連絡協議会活動がなかった。NBSの説明と同意書の全国統一について中核的位置の全員が賛同した。87%の自治体も統一した説明書があれば利用したいと回答した。使用済みの血液濾紙（DBS）の目的外活用について中核的医師（小児科医）の95%が条件付きで賛同した。今後倫理的な問題をクリヤーするため一定のルール作りも課題である。

今後NBS対象となることが期待される候補疾患について、国内でのスクリーニング試験研究や有料スクリーニングの現状について調査した。NBSのあり方に関する基本的な考え方として、経済的・地域的格差を生じないことが望ましく、試験研究の進め方・有料とする場合の費用設定などについてもルールづくりが求められる。

**研究協力者**

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

**A. 研究目的**

わが国の新生児マススクリーニング（NBS）事業は1977年に国の事業として始まったが、2001年より地方分権の流れの中で自治体事業となって現在に至っている。2014年からはガスリー法に代わってタンデムマス法（TMS）が全国自治体で導入され、対象疾患が飛躍的に拡大した。

TMS対象疾患は、種類が多いが個々の疾患は極めてまれな疾患である。NBSで発見される患者数は自治体単位では極めて少ないとために、正しく評価できない。そこでNBSの標準

化、効率化を目的として、全国レベルのネットワークによる情報共有体制を検討した。

全国自治体の担当者と中核医師を対象に、各地区のNBS連絡協議会の活動状況、説明・同意書の統一化、使用済み血液濾紙の有効活用の在り方についてアンケート調査し、今後のあり方について検討した。

**B. 研究方法**

1) 全国自治体の連絡協議会

自治体担当者（47都道府県）に、NBS連絡協議会の設置状況についてアンケート調査した。

2) 各自治体の患者発見状況

各自治体の中核的医師を対象に、2017年度

の患者発見状況をアンケート調査した。

3) 説明と同意書の統一についての意見

- a. 中核的医師を対象に、説明と同意書の全国統一について意見を聞いた。
- b. 自治体担当者を対象に、もしも統一された説明同意書が作成されたら、採用の可否を訊ねた。

4) 使用済み血液濾紙 (DBS) の保存状況

自治体担当者に使用済みの血液濾紙の保存期間について訊ねた。

5) 使用済み DBS の目的外使用について

- a. 中核的医師を対象に、DBS の目的外使用についての可否を訊ねた。
- b. 自治体担当者に、説明と同意書に DBS の目的外使用の事を説明と同意書に記載されているか訊ねた。

6) 新規 NBS 候補疾患のスクリーニング実施状況について

新規候補疾患のスクリーニングは、各自治体の NBS を受託している検査機関、あるいは独自の法人を設立して実施されていることが学会報告等で知られており、公開情報や直接照会によって現状を調査した。

(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）「TMSスクリーニングで発見される患者の臨床経過、生化学的評価の検討」。

## C. 研究結果

### 1) 全国自治体の連絡協議会

表1に示すように、2018年時点で、47都道府県のうち29自治体（62%）が連絡協議会を設置しているという回答した。2017年度は34自治体（72%）であった。連絡協議会は開催しないが周産期医療会議等でNBSの議題を取り上げている（代替会議）という自治体が2018年度10（21%）、2017年度6自治体（13%）であった。

表1. 連絡協議会の設置状況

連絡協議会	2017		2018	
あり	34 (72%)	(85%)	29 (62%)	(83%)
代替会議	6 (13%)		10 (21%)	
なし	7 (15%)		9 (19%)	

### 2) 各自治体の患者発見状況

2017年度にTMSスクリーニングで発見された患者数はを調査したところ、年間12例だった自治体は1つ、9例という自治体が3つ、8例が1つ、一方でゼロであったという自治体は10あり、例のみだったのが13、2例が6自治体であった。2017年度の②発見された患者数が年間2例以下という自治体は47都道府県のうち29であった。

2017年度に発見された患者数と内訳はを表2に示す。総発見患者数（3県のデータを除く）は122例、頻度は1:7,123であった。

表2. 2017年度にタンデムマス法 (TMS) によって発見された患者内訳

アミノ酸血症		有機酸血症		脂肪酸代謝異常	
PKU	22	メチルマロン酸血症	5	CPT1欠損症	1
HPA	7	プロピオノ酸血症	19	CPT2欠損症	2
PTPS欠損症	2	MCC欠損症	4	VLCAD欠損症	16
シトリン欠損症	12	イソ吉草酸血症	1	MCAD欠損症	18
シトルリン血症 I型	1	グルタル酸血症 I型	1	カルニチン欠乏症	4
MAT欠損症	2	複合カルボキシラゼ欠損	2		
ホモシスチン尿症	3				
計	48	計	32	計	41
総発見患者数* 122		全体の頻度 1:7, 123			

- \* 患者総数は、統計の間に合わなかつた滋賀県、岡山県、福岡県含まない出生総数 876, 068 での数字である。
- \* 略字 : PKU=フェニルケトン尿症 ; HPA=高フェニルアラニン血症 ; PTPS=ピルボイルテトラヒドロプロテリン合成酵素 (BH4 代謝酵素) ; MAT=メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ ; MCC=メチルクロロニル-CoA カルボキシラーゼ ; CPT1 と CPT2=それぞれ、カルニチンパルミトイльтランスフェラーゼ - I と - II ; VLCAD と MCAD=極長鎖と中鎖アシル-CoA 脱水素酵素。

### 3) 説明と同意書の統一について

NBS の説明と同意書を全国統一することについて、中核医師に訊ねたところ、表3のように回答のあった 43 名すべてが「全国統一すべき」と「ある程度統一すべき」という回答であった。

表3. 中核医師（小児科医）の意見

全国統一すべき	16 (37%)
ある程度統一すべき	27 (63%)
必要なし	0

自治体担当者に、全国統一の説明書があればそれを利用することについて訊ねたところ、表4に示すように「あれば利用したい」が 87% であった。

表4. 全国統一の説明書同意書について  
(自治体)

あれば利用したい	54 (87%)
現時点では不要または保留	8 (13%)

### 4) 使用済み血液濾紙 (DBS) の保存状況

使用済み血液濾紙の保存期間について自治体担当者に尋ねたところ、表5に示すように 1 年が (2 自治体)、2 年 (1 自治体)、3 年 (5 自治体)、5 年 (4)、10 年 (1) などと自治体によってまちまちであった。この他の 34 自治体での情報は不明であった。

表5. 使用済み血液濾紙の保存期間

保存期間	自治体数 (N=47)
1年	2
2年	1
3年	5
5年	4
10年	1
不明	34

### 5) 使用済みDBSの目的外使用について

自治体担当者に、「説明書に使用済みDBSの使用について記載があるか」という質問に對して「記載している」としたのは65自治体（政令市を含む）のうち17であった。この他の48自治体では記載していない」という回答であった（表6）。

表6. 使用済み血液濾紙の目的外使用について説明書への記載

記載してある	17 (26%)
記載なし	48 (74%)

各自治体の中核的医師を対象に、使用済みのDBSの活用について意見を訊いたところ、表7に示すように「条件付きで利用可」が37名（82%）、「匿名なら利用可」という意見が6（13%）で、「利用不可」という回答は2名であった。

表7. 使用済み血液濾紙の活用について（中核医師）

条件付きで利用可	37 (82%)
匿名なら利用可	6 (13%)
利用は不可	2

### 6) 新規NBS候補疾患のスクリーニング実施状況について

東京都・埼玉県・千葉県・愛知県・福岡県・熊本県にて、ライソゾーム病（ムコ多糖症・ボンペ病・ファブリー病・ゴーシエ病）・副腎白

質ジストロフィ・重症複合免疫不全症(SCID)が様々な組み合わせでスクリーニングされていることが確認された。熊本県のムコ多糖症スクリーニング以外は有料検査として実施されており、価格設定は2640円～7000円に分布していた。

### D. 考察

現時点ではNBSは自治体事業となっているために、患者数、専門家の有無、自治体の取り組みなどのちがいによって地域間の温度差が生じやすい。2017年度だけをとってもTMSスクリーニングで発見された患者数がゼロだったという自治体が12もあるように、各自治体単位では患者数が少ないために疾患情報を把握しにくく適切な行政サービスを行うことは容易でない面がある。今回のアンケート調査で、各自治体の中核的医師（小児科医）のほとんどが「NBSの全国ネットワーク化」は望ましいと考えていることが確認された。

第一ステップとしてNBSの説明と同意書を全国統一するというプランについて、各自治体のNBS担当者、中核的医師の大多数が肯定的な意見であることも確認された。さらに使用済みDBSの有効活用については中核的医師（小児科医）の大部分がその意義を認めている。現時点では、DBSの保存期間は自治体によってバラバラであることがうかがえた。今後使用済みDBSの有効活用について、倫理問題をクリヤーしたルール作りを含めた検討が必要である。

自治体のNBS事業をネットワーク化することを目的として、地域保健総合推進事業（公衆衛生協会）の補助金によって「新生児スクリーニング全国ネットワーク会議」が開催された。参加した医師の多くが、新情報共有、情報交換に有意義という感想であった。今後、新しい対象疾患の検討、患者追跡情報の解析、NBSの在り方等を厚労省等に提言できる「NBS

諮問委員会」のような組織を設置して、そのもとで全国ネットワーク化が進められることが期待される。

今後の対象疾患拡大については、NBS サービスのあり方に関する基本的な考え方たとして、経済的・地域的格差を生じないことが望ましく、試験研究の進め方・有料とする場合の費用設定などについてもルールづくりが求められる。

#### E. 結論

これまでわが国の NBS は自治体事業として実施されてきたが、各自治体では取り組みには温度差がある。自治体担当者、各地区の中核的医師（小児科医）の大部分が、NBS の全国ネットワーク化について賛同していることが確認された。今後ネットワーク化を進めて、NBS の事業の質向上、地域格差の是正、全国患者登録追跡、使用済み DBS の有効活用等に生かすべきである。対象疾患の拡大についても同様に、経済的・地域的格差のない保健サービスとして確立させていくことが求められる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yang YL, Dung VC, Khanh NN, Verma IC, Bijarnia-Mahay S, Lee DH, Niu DM, Hoffmann GF, Shigematsu Y, Fukao T, Fukuda S, Taketani T, Yamaguchi S.: Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: selective screening vs. expanded newborn screening. *Mol Genet Met Rep* 16: 5-10, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2018.05.003>
- 2) Yamada K, Shiraishi H, I, Oki E, Ishige M, Fukao T, Hamada Y, Sakai N, Ochi F, Watanabe A, Kawakami S, Kuzume K, Watanabe K, Sameshima K, Nakamagoe K, Tamaoka A, Asahina N, Yokoshiki S, Miyakoshi T, Ono K, Oba K, Isoe T, Hayashi H, Yamaguchi S, Sato N: Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan. *Mol Genet Met Rep* 15: 55-63, 2018 (Feb) DOI: 10.1016/j.ymgmr.2018.02.003
- 3) Watanabe K, Yamada K, Sameshima K, Yamaguchi S: Two siblings with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency suffered from rhabdomyolysis after L-carnitine supplementation. *Mol Genet Met Rep* 15: 121-123, 2018 (Feb) DOI: 10.1016/j.ymgmr.2018.03.007
- 4) 山口清次：タンデムマス法を導入した新生児マススクリーニングの効果と課題. *公衆衛生* 82(2): 1-7, 2018
- 5) 山口清次：有機酸・脂肪酸代謝異常症の診断と治療の進歩. *小児科* 59(4):417-425, 2018
- 6) 山口清次、青木菊麿、鶴田憲二：新生児マススクリーニングで発見された患者の長期追跡体制の必要性：フェニルケトン尿症の成人患者の生活実態調査を通して. *公衆衛生情報* 6: 10-12, 2018.

##### 2. 学会発表

- 1) 山口清次：タンデムマス・スクリーニングの成果と今後のあり方. 第 121 回日本小児科学会、福岡、2018
- 2) 山口清次：タンデムマス・スクリーニングの臨床的意義と患者の全数登録・長期追跡の重要性. 第 65 回日本小児保健学会、米子、2018
- 3) 山口清次, 但馬剛, 青木菊麿, 森岡久尚, 鶴田憲一：自治体と協力した新生児スクリーニング全国ネットワークによる患者登録・長期追跡体制の検討. 第 45 回日本マススクリーニング学会, さいたま, 2018

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

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

表8. 新規候補疾患スクリーニングの現状調査

実施地域	実施主体	対象疾患	実施方法	検査実施機関	検査料金	備考
熊本県	KMバイオロジクス株式会社	ファブリー病 ポンペ病 ゴーシエ病	対象：県内の全産科医療機関で出生する赤ちゃんで保護者が希望する方  ろ紙血検体：従来の新生児スクリーニングで採血された検体を使用  インフォームドコンセント有	KMバイオロジクス *現行スクリーニング検査施設	3,000円	
	熊本大学小児科 (一社)稀少疾患早期診断ネットワーク	MPS-1 MPS-2	ろ紙血検体：従来の新生児スクリーニングで採血された検体を使用  インフォームドコンセント有	熊本大学小児科	無料	研究として実施 KMバイオロジクスへ移行予定
福岡県	NPO法人IBUKI	ファブリー病 ポンペ病	対象：県内のスクリーニングに参加希望する産科医療機関出生する赤ちゃん  ろ紙血検体：従来の新生児スクリーニングで採血された検体を使用  インフォームドコンセント有	KMバイオロジクス *現行スクリーニング検査施設)	2,640～3,140円	産科医療機関の説明・指導料で異なる
愛知県	(公財)愛知県健康づくり進行事業団 名古屋市立大学小児科 藤田保健衛生大学	SCID ポンペ病	対象：県内のスクリーニングに参加希望する産科医療機関出生する赤ちゃん  ろ紙血検体：従来の新生児スクリーニングで採血とは別の濾紙に2スポット採血(SCID/ポンペ病用)  インフォームドコンセント有	SCID：愛知県健康づくり進行事業団 *現行スクリーニング検査施設  ポンペ病： KMバイオロジクス	6,000円	2019年4月からポンペ病スクリーニングも愛知県健康づくり進行事業団で実施予定
千葉県 埼玉県 東京都	(一社)稀少疾患の医療と研究を推進する会 帝京平成大学 埼玉医科大学 千葉県子ども病院 成育医療研究センター	ポンペ病 MPS-1 ファブリー病 (男児のみ) 拡大予定： MPS-2 ALD	対象：県内のスクリーニングに参加希望する産科医療機関出生する赤ちゃん  ろ紙血検体：従来の新生児スクリーニングで採血とは別の濾紙に2スポット採血(ポンペ・MPS-1・ファブリ用)  インフォームドコンセント有	かずさ研究所	7,000円	

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）  
分担研究報告書

分担研究課題名：今後の新生児マスクリーニングの在り方に関する研究  
研究分担者：山口 清次（島根大学医学部小児科・特任教授）

副腎白質ジストロフィー・ペルオキシソーム病の新生児マスクリーニングに関する調査研究  
研究協力者：下澤 伸行（岐阜大学研究推進・社会連携機構科学研究基盤センター・教授）

研究要旨：副腎白質ジストロフィー(ALD)&ペルオキシソーム病の国内解析拠点施設として、患者の診断解析を実施しながら、新生児スクリーニング導入に向けての現状と課題について調査研究を行った。具体的には平成30年1月から12月までの1年間に、全国医療機関の依頼を受け、ALDでは大脳型9例、AMN3例、小脳脳幹型1例、アジソン型1例、女性保因者15例、発症前患者5例の計34例、ALD以外の極長鎖脂肪酸が増加するペルオキシソーム病ではZellweger症候群2例、二頭酵素欠損症1例の診断解析を行ない、調査研究に繋げている。ALDの早期診断、新生児を含めた発症前診断は患者予後を確実に改善する一方で、正確な診断システムと遺伝カウンセリング体制の整備が不可欠であること、さらに現状では発症前患者の予後予測が不可能なことより、長期フォローアップ体制整備の課題が明らかになった。

研究協力者氏名  
高島 茂雄  
(岐阜大学科学研究基盤センター・助教)

A. 研究目的  
早期診断が疾患予後に重大な影響を与える副腎白質ジストロフィーを対象に、発症前も含めた国内診断解析を長年にわたり実施している研究協力者が、ALDの新生児マスクリーニングを国内に導入する際の利点や問題点について国内外の現状を調査検討し、その必要性と課題についての提言をまとめた。

B. 研究方法

1. 副腎白質ジストロフィー患者の国内発症後・発症前診断解析と調査研究：  
全国の医療機関より依頼された副腎白質ジストロフィー疑いの患者診断依頼に関しては、送付されたEDTA血と臨床情報、同意書を確認し、ガスクロマトグラフィー質量分析装置(GC/MS)による極長鎖脂肪酸分析とABCD1遺伝子解析を行い、大脳型初発が疑われる患者では数日以内に解析結果を報告する。また家系内リスク患者についても遺伝カウンセリングと同意を確認後、解析を行う。主治医には解析結果に併せて治療

も含めた診療情報を提供するとともに、その後の患者の長期的な調査研究に繋げる。

2. 副腎白質ジストロフィー国内外新生児スクリーニング実施状況の調査

国内、および欧米における新生児スクリーニングの現状をホームページやメールにて情報収集を行う。

3. 国内導入に向けての課題

国内診断拠点施設としての現状を踏まえた上で、今後、国内で副腎白質ジストロフィー新生児マスクリーニングの導入を進めるまでの、課題を整理する。

(倫理面への配慮)

学内倫理委員会の承認のもとに調査研究を進めている。

C. 研究結果

1. 副腎白質ジストロフィー国内診断解析実績と調査研究：

平成30年1月から12月までの1年間に、全国医療機関から依頼され、副腎白質ジストロフィー(ALD)大脳型9例、AMN3例、小脳脳幹型1例、アジソン型1例、女性保因者15例に加え、発症前患者5例の計34例の診断解析結果を提供し、発症前診断患者に関しては、今後のフォローア

ップ指針について診療情報を提供するとともに、調査研究に繋げている。さらに ALD 以外の極長鎖脂肪酸が増加するペルオキシソーム病患者についても Zellweger 症候群 2 例、二頭酵素欠損症 1 例の診断解析を行ない、経過観察している。  
\*平成 22 年からの診断実績を付表に示した。

## 2. 副腎白質ジストロフィー国内外新生児スクリーニング実施状況の調査

米国では 2013 年末よりニューヨーク州において新生児マススクリーニングが開始され、3 年間に 70 万人の新生児で 45 人（男児 22 人、女児 23 人）の ALD 患者が発見されている。また極長鎖脂肪酸が増加する ALD 以外のペルオキシソーム病患者も発見されている。さらに 2016 年 2 月には RUSP への加入承認を受け、2018 年 7 月までに 10 州が開始、6 州が開始予定にある。スクリーニング法としては第 1 段階でタンデムマスによる C26:0-LPC を指標にして、陽性検出例に対しては第 2 段階で LC-MS/MS にてより特異的に C26:0-LPC を測定し、第 3 段階で *ABCD1* 遺伝子解析を行っている。病的変異が確認されれば ALD、されなければ極長鎖脂肪酸が蓄積する他のペルオキシソーム病の診断を検討している。さらに欧州ではオランダにおいてパイロットスタディが予定されている。また国内においては一部の施設で、病院単位で有償での診断サービスを行っている。

## 3. 国内実施に向けての課題

国内においても ALD の新生児スクリーニングは現状の LCMS によるスクリーニングシステムを応用することにより、技術的には可能な状況にある。課題としては精度管理やコストに加え、*ABCD1* 遺伝子解析に極長鎖脂肪酸が増加する ALD 以外の疾患の正確な診断、さらには実際に自治体レベルでパイロットスタディを実施する際には濾紙血使用の対象疾患選定ルール作りも挙げられる。また ALD では実際の治療までには成人以降も含めた長期のフォローアップが必要になる可能性もあること、患者の発見により家系内の患者診断に繋がる可能性もあり、それらに対する正確な情報提供、カウンセリングや発症時に迅速に対応できる体制の整備が不可欠である。

さらに病型予測法の開発はマススクリーニングの成果を確実に患者に還元するために喫緊の課題である。

## E. 結論

国内 ALD&ペルオキシソーム病解析拠点施設として、患者の診断解析を実施しながら、新生児スクリーニング導入に向けての現状と課題について調査研究を行った。ALD の早期診断、新生児を含めた発症前診断は、患者予後を確実に改善する一方で、正確な診断システム、遺伝カウンセリングシステム、さらに現状では発症前患者の予後予測が不可能なことより、長期フォローアップ体制の整備が課題として明らかになった。以上より、今年度の調査研究目的は順調に達成していると判断した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表（副腎白質ジストロフィー関連）

- ① Hama K, Fujiwara Y, Morita M, Yamazaki F, Nakashima Y, Takei S, Takashima S, Setou M, Shimozawa N, Imanaka T, Yokoyama K. Profiling and Imaging of Phospholipids in Brains of *Abcd1*-Deficient Mice. *Lipids*. 2018; 53 (1) :85-102.
- ② Morita M, Matsumoto S, Sato A, Inoue K, Kostsin DG, Yamazaki K, Kawaguchi K, Shimozawa N, Kemp S, Wanders RJ, Kojima H, Okabe T, Imanaka T. Stability of the *ABCD1* Protein with a Missense Mutation: A Novel Approach to Finding Therapeutic Compounds for X-Linked Adrenoleukodystrophy. *JIMD Rep.* 2018 doi: 10.1007/8904\_2018\_118.
- ③ Sakurai K, Ohashi T, Shimozawa N, Seo JH, Okuyama T, Iida H. Characteristics of Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy and concerns of their families from the 1st registry system. *Brain Dev.* 2018 Aug 1. pii: S0387-7604(18)30332-2.
- ④ Takashima S, Saito H, Shimozawa N. Expanding the concept of peroxisomal diseases and efficient diagnostic system in Japan. *J Hum Genet.* 2018 Sep

20. doi: 10.1038/s10038-018-0512-1.
- ⑤ Kato K, Maemura R, Wakamatsu M et al. N. Allogeneic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for patients with adrenoleukodystrophy. Mol Genet Metab Rep. 2018 Nov 20;18:1-6.
- ⑥ 下澤伸行. ペルオキシソーム病（副腎白質ジストロフィー、ペルオキシソーム形成異常症）小児科診療 2018年 81巻増刊号、小児の治療指針 565-568
2. 学会発表等（関連シンポジウム・招待講演）
- ① 下澤伸行 副腎白質ジストロフィーの早期診断の重要性 第60回日本先天代謝異常学会 ランチョンセミナー 2018.11.8 岐阜
- 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

## 副腎白質ジストロフィー診断実績 岐阜大ゲノム研究分野

2010.1～2018.12 (9年間) 病型は岐阜大学で解析時

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	total
男性患者	22	12	12	16	22	15	16	15	19	149
小児大脳型	13	7	5	5	10	4	2	0	5	51
思春期大脳型	3			1		2	1	1	1	9
成人大脳型	1	2	1	2	4	2	2	3	3	20
非大脳型	AMN	4	1	1	3	3	2	5	3	27
小脳脳幹型				1	1		1	2	1	6
アジソン型			1	1	1	2	2	1	1	9
発症前	1	2	4	3	3	3	3	3	5	27
女性保因者	21	12	10	11	17	16	5	10	15	117

## 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, Yuasa M	Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: with a focus on newborn screening	Journal of Human Genetics	64 (2)	87-98	2019
Yuasa M, Hata I, Sugihara K, Isozaki Y, Ohshima Y, Hara K, Tajima G, Shigematsu Y	Evaluation of metabolic defects in fatty acid oxidation using peripheral blood mononuclear cells loaded with deuterium-labeled fatty acids	Disease Markers		Doi:10.1155/2019/2984747	2019
李知子, 山本和宏, 起塙庸, 山田健治, 小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 原圭二, 但馬剛, 竹島泰弘	新生児スクリーニングで異常を認めず、横紋筋融解症を機にカルニチンパルミトイールトランスクフェラーゼ2(CPT2)欠損症と診断された幼児例	日本マススクリーニング学会誌	28 (3)	253-260	2018
重松 陽介, 湯浅光織, 畠郁江, 磯崎由宇子, 杉原啓一	LC-MS/MS法による初回濾紙血を用いた二次検査法の改良と開発	日本マススクリーニング学会誌	28 (3)	295-301	2018
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	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—	日本マススクリーニング学会誌	28 (3)	37-46	2018
Nakazaki K, Ogawa E, Ishige M, Ishiguro N, Fuchigami T, Takahashi S	Hypocarnitinemia observed in an infant treated with short term administration of antibiotic containing pivalic Acid	The Tohoku Journal of Experimental Medicine	244 (4)	279-282	2018
渡辺和宏, 長谷川智美, 石毛信之, 間下充子, 鈴木 健, 大和田操	フェニルケトン尿症スクリーニング—40年間の成績と今後の課題—	日本マススクリーニング学会誌	28 (1)	93-99	2018
Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yang Y, Dung VC, Khanh NN, Verma IC, Mahay SB, Lee DH, Niu DM, Hoffmann GF, Shigematsu Y, Fukao T, Fukuda S, Taketani T, Yamaguchi S	Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. expanded newborn screening	Molecular Genetics and Metabolism Report	16	5-10	2018

井田博幸, 山口清次, 山田健治ほか	追跡可能な20歳以上のホモジスチン尿症患者の主治医を対象にした長期予後のアンケート調査	特殊ミルク情報	54	45-51	2018
Yamada K, Taketani T.	Management and diagnosis of mitochondrial fatty acid oxidation disorders: focus on very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	Journal of Human Genetics	64(2)	73-85	2019
小林弘典	新生児マススクリーニングと臨床検査におけるMS/MSの役割～研究から臨床検査にするための難しさ～	臨床病理	66 (4)	408-413	2018
Watanabe K, Yamada K, Sameshima K, Yamaguchi S	Two siblings with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency suffered from rhabdomyolysis after L-carnitine supplementation	Molecular Genetics and Metabolism Report	15	121-123	2018
Yamada K, Shiraishi H, Iki E, Ishige M, Fukao T, Hamada Y, Sakai N, Ochi F, Watanabe A, Kawakami S, Kuzume K, Watanabe K, Sameshima K, Nakamagoe K, Tamaoka A, Asahina N, Yokoshibi S, Miyakoshi T, Ono K, Oba K, Isole T, Hayashi H, Yamaguchi S, Sato N	Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan	Molecular Genetics and Metabolism Report	15	55-63	2018
山口清次	タンデムマス法を導入した新生児マススクリーニングの効果と課題	公衆衛生	82 (2)	1-7	2018
山口清次	有機酸・脂肪酸代謝異常症の診断と治療の進歩	小児科	59 (4)	417-425	2018
山口清次, 青木菊麿, 鶴田憲二	新生児マススクリーニングで発見された患者の長期追跡体制の必要性: フェニルケトン尿症の成人患者の生活実態調査を通して	公衆衛生情報	6	10-12	2018
Takashima S, Saito H, Shimozawa N	Expanding the concept of peroxisomal diseases and efficient diagnostic system in Japan	Journal of Human Genetics	64(2)	145-152	2018

Kato K, Maemura R, Wakamatsu M, Yamamori A, Hamada M, Kataoka S, Narita A, Miwata S, Sekiya Y, Kawashima N, Suzuki K, Narita K, Doisaki S, Muramatsu H, Sakaguchi H, Matsumoto K, Koike Y, Onodera O, Kaga M, <u>Shimozawa N</u> , Yoshida N	Allogeneic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for patients with adrenoleukodystrophy	Molecular Genetics and Metabolism Report	18	1-6	2018
Sakurai K, Ohashi T, <u>Shimozawa N</u> , Seo JH, Okuyama T, Iida H	Characteristics of Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy and concerns of their families from the 1st registry system	Brain and Development	41(1)	50-56	2018

平成 31年 3月 28日

厚生労働大臣  
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
(国立保健医療科学学院長)

機関名 国立研究開発法人  
国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆



次の職員の平成30年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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)

2. 研究課題名 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. 研究者名 (所属部局・職名) 研究所 マススクリーニング研究室・室長

(氏名・フリガナ) 但馬 剛 ・ タジマ ゴウ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェック  
クレ一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

#### その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) 

- 該当する□にチェックを入れること。
- 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 3 月 11 日

厚生労働大臣  
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
(国立保健医療科学長)



島根大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 服部 泰直 印

次の職員の平成 30 年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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)
2. 研究課題名 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. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・助教  
(氏名・フリガナ) 小林 弘典 (コバヤシ ヒロノリ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	島根大学医学部	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェック  
クリー一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) 

- ・該当する□にチェックを入れること。
- ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月6日

厚生労働大臣  
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
(国立保健医療科学学院長)

機関名 国立大学法人山形大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 小山 清人 印



次の職員の平成30年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 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)
- 研究課題名 新生児マスククリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院小児科 講師  
(氏名・フリガナ) 沼倉 周彦 (ヌマクラ チカヒコ)

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェック  
クレ一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

#### その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) 

- 該当する□にチェックを入れること。
- 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 13日

厚生労働大臣  
 (国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
 (国立保健医療科学学院長)

機関名 金沢医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 神田 享勉



次の職員の平成30年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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)
2. 研究課題名 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. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部公衆衛生学 教授  
(氏名・フリガナ) 西野 善一 (ニシノ ヨシカズ)

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェック  
 クレ一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

#### その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) 

- ・該当する□にチェックを入れること。
- ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月26日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立保健医療科学院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 福島 靖正



次の職員の平成30年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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）

2. 研究課題名 新生児マスククリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究

3. 研究者名（所属部局・職名） 保健医療経済評価研究センター・センター長

（氏名・フリガナ） 福田 敬・フクダ タカシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
		審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

（留意事項）  
・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

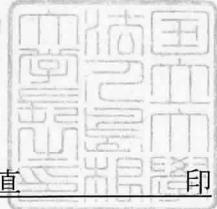
平成 31年 3月 11日

厚生労働大臣  
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
(国立保健医療科学院長)

機関名 島根大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 服部 泰直



次の職員の平成 30年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 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)
- 研究課題名 新生児マスククリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・特任教授  
(氏名・フリガナ) 山口 清次 (ヤマグチ セイジ)

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)			未審査 (※2)
		審査済み	審査した機関		
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェック  
クレ一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

#### その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) 

- 該当する□にチェックを入れること。
- 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。