

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）

新生児マススクリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 但馬 剛

令和2（2020）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 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
--	---------

### 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) タンデムマス・スクリーニング検査の標準化と精度管理 重松 陽介（福井大学医学部小児科）	----- 18
(2) 統計学的手法によるタンデムマス・スクリーニングの カットオフ値の検討 花井 潤師（北海道薬剤師会公衆衛生検査センター）	----- 23
2. 新生児マススクリーニング対象疾患の確定検査の標準化に関する研究 新宅 治夫（大阪市立大学大学院医学研究科）	----- 28
3. 脂肪酸代謝異常症の診断情報の集約に関する研究 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) CPT2 欠損症マススクリーニングの全国実施を契機とする 患者追跡体制構築の試み 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）	----- 31
(2) MCAD 欠損症・VLCAD 欠損症の臨床経過に関するアンケート調査 佐倉 文祥（広島大学大学院医系科学研究科小児科学）	--- 42
4. 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 小林 弘典（島根大学医学部小児科）	----- 45
5. 新生児スクリーニングの全国ネットワーク化に関する研究 山口 清次（島根大学医学部小児科）	----- 50
6. FT <sub>4</sub> スクリーニング検査のカットオフ値の設定に関する検討 沼倉 周彦（山形大学医学部附属病院小児科）	----- 55
7. ナショナルデータベースを利用した対象疾患の 罹患数・罹患率の検討 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）	----- 56
8. 新生児マススクリーニングの費用対効果に関する研究 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）	----- 60
9. 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) 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 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）	----- 80

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 83
---------------------	----------

## 新生児マススクリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究

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

### 研究要旨

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

#### 1. 新生児マススクリーニング実施体制の全国標準化

##### 1) 検査指標と基準値設定の標準化

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

##### 2) タンデムマス法による分析の標準化

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

##### 3) 安定的な確定検査提供体制の整備

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

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

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

5) 中枢性甲状腺機能低下症スクリーニング指標設定の最適化に関する検討

山形県における新生児マススクリーニングデータを用いて、カットオフ値の変更が偽陽性者数へ与える影響を検討した。出生体重 2,500g でのカットオフ値の最適化が偽陽性率の低減に有効と考えられた。

2. 発見患者登録・追跡体制の構築：各自治体の新生児マススクリーニング「連絡協議会」および「中核医師」を介する発見患者情報の把握

1) 2018 年度に発見された患者数の調査

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

2) 各自治体における新生児スクリーニングの現状と課題の調査

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

3. 発見患者の経過・予後データの収集

1) 先行研究(山口班：平成 26～28 年度)登録患者コホートの継続調査

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

2) 「中核医師」を介する 2016～2017 年度発見患者の予後調査

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

3) 脂肪酸代謝異常症の発見患者情報の集約

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

4) 脂肪酸代謝異常症例の予後調査

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

#### 4. 新生児マススクリーニング対象疾患の費用対効果分析

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

#### 5. 患者家族や医療関係者向けの情報提供

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

#### 6. 新たな候補疾患の新生児マススクリーニングへの適合性の評価

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

## 研究分担者

小林 弘典（島根大学医学部小児科 助教）  
沼倉 周彦  
（山形大学医学部附属病院小児科 講師）  
西野 善一（金沢医科大学公衆衛生学 教授）  
福田 敬（国立保健医療科学院保健医療経済  
評価研究センター・センター長）  
山口 清次（島根大学医学部小児科 特任教授）  
新宅 治夫  
（大阪市立大学大学院医学研究科 特任教授）

## 研究協力者

重松 陽介（福井大学医学部小児科 客員教授）  
深尾 敏幸（岐阜大学大学院小児病態学 教授）  
下澤 伸行（岐阜大学高等研究院  
科学研究基盤センター 教授）  
中村 公俊（熊本大学大学院小児科学 教授）  
長崎 啓佑（新潟大学大学院小児科学 准教授）  
花井 潤師（北海道薬剤師会公衆衛生  
検査センター 技術顧問）  
稲岡 一考（大阪母子医療センター  
医療技術部 特任職員）  
石毛 信之（東京都予防医学協会 小児  
スクリーニング科 科長補佐）  
此村 恵子（国立保健医療科学院 保健医療  
経済評価研究センター 研究員）  
山田 健治（島根大学医学部小児科 助教）  
坊 亮輔（神戸大学医学部小児科 特定助教）  
原 圭一（国立病院機構呉医療センター・  
中国がんセンター小児科 医長）  
香川 礼子（広島大学病院小児科 医科診療医）  
宇都宮 朱里  
（広島大学大学院小児科学 大学院生）  
佐倉 文祥  
（広島大学大学院小児科学 大学院生）

## A. 研究目的

わが国の新生児マススクリーニングは、

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

本研究では、適切に計画された情報集積に基づいて新生児マススクリーニングの有用性を検証する体制を作り、患者家族・医療関係者等にフィードバックして、新生児マススクリーニング事業の行政サービス向上につなげることを目的として、取り組むべき諸課題を設定した。

## B. 研究方法

### 1. 新生児マススクリーニング実施体制の全国標準化

#### 1) タンデムマス法による分析の標準化

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

## 2) 検査指標と基準値設定の標準化

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

## 3) 安定的な確定検査提供体制の整備

大阪市立大学小児科が実施している「プテリジン分析」と「DHPR 活性測定」について、国立成育医療研究センター研究所マススクリーニング研究室へ技術供与を行った。

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

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

## 5) 中枢性甲状腺機能低下症スクリーニング指標設定の最適化に関する検討

山形県のマススクリーニングデータを出生体重別に層別化し、FT<sub>4</sub> カットオフ値を 0.6 ~1.0 ng/dL に設定し、診断名の情報よりそれぞれ感度、特異度、偽陽性、偽陰性、陽性的中率、陰性的中率を算出した。

## 2. 発見患者登録・追跡体制の構築：各自治体の新生児マススクリーニング「連絡協議会」および「中核医師」を介する発見患者情報の把握

### 1) 2018 年度に発見された患者数の調査

#### 2) 各自治体における新生児スクリーニングの現状と課題の調査

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

### 3. 発見患者の経過・予後データの収集

#### 1) 先行研究(山口班：平成 26~28 年度)登録患者コホートの継続調査

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

#### 2) 「中核医師」を介する 2016~2017 年度発見患者の予後調査

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

#### 3) 脂肪酸代謝異常症の発見患者情報の集約

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

#### 4) 脂肪酸代謝異常症例の予後調査

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

#### 4. 新生児マススクリーニング対象疾患の費用対効果分析

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

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

##### 2) ナショナルデータベースの診療レセプトデータに基づく費用対効果の評価

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

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

##### 3) マススクリーニング対象疾患患者 QOL 調査

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

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

#### 5. 患者家族や医療関係者向けの情報提供

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

連携研究班 (厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインの作成・改訂および診療体制の整備に向けた調査研究」研究代表者: 中村公俊) での改訂作業で、本研究班員 (小林・山田・坊) が脂肪酸代謝異常症を担当し、本研究班で得られた知見を反映させた。

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

#### 6. 新たな候補疾患の新生児マススクリーニングへの適合性の評価

- 1) 新規対象候補疾患の試験的スクリーニングに関する現状調査

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

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



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

(倫理面への配慮)

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

## C. 研究結果

### 1. 新生児マススクリーニング実施体制の全国標準化

#### 1) タンデムマス法による分析の標準化

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

#### 2) 検査指標と基準値設定の標準化

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

### 3) 安定的な確定検査提供体制の整備

国立成育医療研究センター研究所マススクリーニング研究室にて、プテリジン分析系とDHPR活性測定系を確立した(P30, 図1-2)。

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

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

### 5) 中枢性甲状腺機能低下症スクリーニング指標設定の最適化に関する検討

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

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

### 2. 発見患者登録・追跡体制の構築：各自治体の新生児マススクリーニング「連絡協議会」および「中核医師」を介する発見患者情報の把握

#### 1) 2018年度に発見された患者数の調査

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

## 2) 各自治体における新生児スクリーニングの現状と課題の調査

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

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

## 3. 発見患者の経過・予後データの収集

### 1) 先行研究(山口班:平成26~28年度)登録患者コホートの継続調査

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

### 2) 「中核医師」を介する2016~2017年度発見患者の予後調査

<2016年度の発見患者(121例)>

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

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

<2017年度の発見患者(123例)>

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

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

### 3) 脂肪酸代謝異常症の発見患者情報の集約

2017~2019年度のマススクリーニングで発見され、本研究班員が診断に関わった患者数は、CPT2欠損症(2017:1→2018:5→2019:4)、VLCAD欠損症(13→10→16)、MCAD欠損症(9→6→6)となった(P35, 図1-3)。これに対して、2017~2018年度に全国で発見された患者数は、中核医師へのアンケート調査結果から、CPT2欠損症(2017:2→2018:3)、VLCAD欠損症(16→9)、MCAD欠損症(18→2)という結果であった(P51, 表3)。

### 4) 脂肪酸代謝異常症例の予後調査

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

## 4. 新生児マススクリーニング対象疾患の費用対効果分析

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

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

2) ナショナルデータベースの診療レセプトデータに基づく費用対効果の評価

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

3) マスクリーニング対象疾患患者QOL調査

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

5. 患者家族や医療関係者向けの情報提供

1) 診療ガイドライン改訂との連携

日本先天代謝異常学会(編)「新生児マス

スクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019」(診断と治療社)が2019年9月に刊行された。

2) CPT2 欠損症の患者・家族用資料リーフレット作成・配布

A4フルカラー印刷のリーフレット(P38-43)を作成し、全国の主な精査医療機関とマススクリーニング検査機関へ配布した。PDF版と、内容を補完するためのQ&Aを、国立成育医療研究センター研究所マススクリーニング研究室のウェブサイトにPDF版を掲載した。

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

6. 新たな候補疾患の新生児マススクリーニングへの適合性の評価

1) 新規対象候補疾患の試験的スクリーニングに関する現状調査

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

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

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

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

#### D. 考察

現行の新生児マススクリーニングを疫学的・医療経済学的に検討して、公的事業としての効果・有用性を評価するためには、高精度かつ均質な検査の提供と、陽性例の精査結果および罹患確定例の臨床経過などの情報集約が不可欠である。しかし、実施主体は都道府県+政令指定都市=計67自治体に細分化されており、運用実態は自治体・検査機関ごとにかかなりの相違がある。また、自治体単位では個々の対象疾患の発見数は極めて少数に留まるため、医療者・検査技術者・行政担当者いずれも経験を積むのが難しく、関心の深い専門家が不在の自治体では、情報が散逸する傾向にある。これに個人情報保護に関する規制の強化が加わり、正確な事業評価を実現するための基礎条件を整えるには、長期に亘る粘り強い取り組みが不可欠である。

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

(1)としては、

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

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

- (a) タンデムマス分析/指標の基準値設定の標準化

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

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

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

- (b) 確定検査の安定的な提供体制確保

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

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

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

(c) 説明同意手続きの標準化

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

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

(2) 現状で収集可能な具体的データの提示と

しては、以下の(e) (f)が主な取り組みである。

(e) すでに集約されている患者の予後調査

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

(f) ナショナルデータベースを利用した疫学的・医療経済学的評価

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

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

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

E. 結論

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

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

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

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

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

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

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

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



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

- 弘典, 長谷川有紀, 小林正久, 但馬剛, 中村公俊, 濱崎考史, 深尾敏幸: 新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症に対する遺伝子パネル解析の5年間のまとめ. 第61回日本先天代謝異常学会総会, 秋田, 2019年10月(2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 22) 大澤好充, 小林弘典, 原圭一, 山田健治, 長谷川有紀, 相崎潤子, 重松陽介, 但馬剛, 山口清次, 竹谷健: タンデムマス・スクリーニング導入前後における VLCAD 欠損症患者の遺伝子型に関する検討. 第61回日本先天代謝異常学会総会, 秋田, 2019年10月(2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 23) 小林弘典, 大澤好充, 原圭一, 山田健治, 長谷川有紀, 相崎潤子, 重松陽介, 但馬剛, 山口清次, 竹谷健: VLCAD 欠損症患者の遺伝子型はタンデムマス・スクリーニング導入前後で変化している. 第46回日本マススクリーニング学会. 沖縄, 2019年11月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 24) 大澤好充, 小林弘典, 野津吉友, 大國翼, 山田健治, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: 検量線を用いた新しい血清アシルカルニチン分析法による NBS 精密検査での脂肪酸代謝異常症の基準値に関する検討. 第46回日本マススクリーニング学会. 沖縄, 2019年11月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 25) 小野貴子, 山本若葉, 松澤悠, 竹内浩一, 戸塚実, 福士勝, 但馬剛, 小林弘典: 長野県におけるオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症パイロットスクリーニングの実施状況. 第46回日本マススクリーニング学会. 沖縄, 2019年11月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 26) Konomura K, et al. COST-UTILITY ANALYSIS OF NEWBORN SCREENING PROGRAM BY TANDEM MASS SPECTROMETRY IN JAPAN; ISPOR Europe; 2019 Nov; Copenhagen, Denmark. PIH24
- 27) 山口清次: 早く見つけて障害予防: マスクリーニングの拡大に向けて. 第122回日本小児科学会学術集会モーニング教育セミナー1「はやくぼくをみつけて~早期スクリーニングの重要性」 金沢, 2019.4.20
- 28) Yamaguchi S, Shibata N, Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Ohsawa Y, Fukuda S, Taketani T: Diversity of disease spectrum of the MS/MS screening targets in Asia. 第61回日本先天代謝異常学会アジアセッション, 秋田市, 2019.10.25
- 29) 山口清次: 新生児マススクリーニングのこれまでとこれから. 第46回日本マススクリーニング学会特別講演. 那覇市, 2019.11.21
- 30) Yamaguchi S: Newborn Screening Support System of Japan: Role of the Government and Japanese Society of Neonatal Screening (JSNS). 5th Korean Congress of Neonatal Screening, Seoul, 2019.4.5-6
- 31) Yamaguchi S: Global trend of neonatal screening (NBS) for metabolic disorders. 1st Mongolian Congress of Neonatal Screening, Ulaanbaatar, 2019.5.10-11
- 32) Yamaguchi S: Diversity in disease spectrum of organic acidemia and fatty acid oxidation defect in ASIA. Pediatric Scientific Conference of National Children's Hospital, Hanoi, 2019.7.11-12
- 33) Yamaguchi S: Fatty Acid Oxidation

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

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

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当事項なし。

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、外部精度管理の QC 試験結果と PT 結果を解析したところ、QC 試験測定報告値が全施設平均値±10%内でない施設が希でなく、多くの施設で3年間に10%範囲に収まらない不規則な測定値変動がみられた。溶液キャリブレーションを用いた3種の内部標準キット IS 量の評価をフローインジェクション MS/MS 法により全施設で実施したところ、同一キットを使用している施設でも IS 量が大きく変動し、使用機器の違いによる変動も見られた。MS/MS 分析条件は機器の仕様に基づき最適化されていると想定されるが、実際の設定は一定ではなく、また多数の検体処理を行い一定程度機器汚染がある状況での分析であったことが変動の要因と考えられた。濾紙血キャリブレーションを用いた標準化が必須と考えられた。

### 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)  
福岡一孝 (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。本年度は、外部精度管理状況を評価すると共に、機器の分析条件設定及び IS キットに含まれる安定同位体標識物質の妥当性について検討した。

### B. 研究方法

#### 1. 機器間差の検証

検査施設の分析機器条件の実態を評価するために、精度管理事業構成員より提供された

native 体含有“溶液キャリブレーション”と、各施設

で使用されている内部標準キット液を混和し、混和液をフローインジェクション MS/MS 法で分析するよう全国の検査施設に依頼した。直前に機器メーカーによる点検整備を受けていることを研究参加条件とはしなかったが、native 体と内部標準 (IS) とで MS/MS 分析条件が異なっている施設からは条件設定値の提供を受けた。“溶液キャリブレーション”には現状のタンデムマススクリーニングでの全指標物質が含まれている一方、IS キットによっては C5-OH あるいは C10 のラベル体が含まれていなかった。IS 体量を評価するために、測定された native 体とラベル体 (IS) のイオン強度比を計算した上で、“溶液キャリブレーション”及び IS キットの添付文書に記載されている含有量を用いて native 体とラベル体とが等量となるように補正し、IS/native 体比とした。

#### 2. 外部精度管理

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 試験での全検査施設の報告値をスクリーニング指標毎に分布をグラフ化した。QC 試験では“中濃度”濾紙血測定値を、PT 試験では、陽性者濃度の測定

値を分析に用いた。

## C. 研究結果

### 1. 機器間差の検証

全国 34 検査施設のうち 33 施設と、福井大学病院・小児科代謝検査部門、成育医療研究センター・マスキング研究室が研究に参加した。使用されていた IS キットは、シーメンスが 18 施設、PerkinElmer が 9 施設、CIL が 6 施設、SEKISUI が 2 施設であった。

#### ①IS/native 体比の分布

図 1 (A-C) に、SEKISUI キット使用を使用していた施設を除き、キット別に“IS/native 体比”を示した。

図 1A に示すように、いずれの IS キットにおいても IS/native 体比は  $1 \pm 0.2$  の範囲を超えて広く分布した。特定の施設のみが特に大きくずれるわけではなかった。C5-OH と C5-DC は、溶液キャリブレータの含有量が相対的に少ないことを示唆する分布であった。

図 1B に示すように、重水素多標識された IS ( $d_8$ -Val、 $d_9$ -C0、 $d_9$ -C5、 $d_9$ -C5-DC) では IS/native 体比の分布がより拡散する傾向が見られた。シーメンスキット  $d_5$ -Phe は、 $^{13}C_6$ -Phe に比べ分布が拡散する傾向が見られた。

図 1C に示すように、5 施設で native 体と IS で異なった最適化 MRM 条件が使われていたが、このような最適化によっても IS/native 体比が  $1 \pm 0.2$  の範囲を外れている施設が少なくなかった。

#### ②QC 試験濾紙血測定値と IS/native 体比の関連性の検討

図 2 に QC 試験濾紙血 C0 中濃度測定値と IS/native 体比の相関を示した。全体としては両者に相関は認められなかったが、更に native 体/IS 比による C0 濃度の補正値を個々に矢印で移動を示した。全体では濃度の平均値は 59uM から補正後 49uM に低下し、実線に沿った“強度補正可領域”に分布する施設の濃度は補正後平均値を中心とした狭い濃度範囲に収束した。施設①～⑤では、ほとんどのスクリーニング指標で同様の挙動を示したが、多くの施設の多くの指標では、必ずしも同様の挙動は認められなかった。

### 2. 外部精度管理

図 3 に、QC 試験のアミノ酸の分析値(中濃度)の一部を示した。全施設の平均値  $\pm 10\%$  の範囲を外れる施設が少なからずみられた。図 4 に、QC 試験のバリウム値の 3 年間の変化を示した。概ね平均値  $\pm 10\%$  の範囲で一定の値となる施設だけでなく、中空矢印で示したように平均値  $\pm 10\%$  の範囲に入る改善傾向を示したり、中塗り矢印で示したように平均値  $\pm 10\%$  の範囲を外れたままだったり、それら以外にも改善悪化を繰り返したりする施設もみられた。

図 5 に、QC 試験と 3 回目の PT についてバリウム濃度の相関を示した。相関係数 0.75 と一定の相関関係は見られたものの、回帰直線から大きく外れている施設も少なからずみられた。

## D. 考察

機器間差の検証について、今回、直近の機器の点検整備を参加要件としなかったため、機器の整備状況が測定値のバラツキに関係していた可能性は否定できない。PT や QC 試験での測定値のバラツキは汚染による機器性能の低下が関係していると思われるので、分析検体数に応じて年 1, 2 回定期的に点検整備を受けるべきであろう。

液体キャリブレータを使用した標準化が可能か検討したが、一部の施設の機器を除き、困難であることが判明した。その要因として、MRM 測定条件の最適化が必ずしも容易でないこと、IS が  $d_8$ -Val とか  $d_9$ -C0 であり、重水素あるいは  $^{13}C$  の 3 標識体という安定同位体希釈試験に求められる IS の要件を満たしていないことなどが考えられた。

このように、フローインジェクション MS/MS 法を用いると、液体キャリブレータを使用した場合としても標準化は困難である。国際的には traceability<sup>1)</sup>に基づいた精度管理が要請されており、マトリックス干渉(matrix effect)を排除出来る LC-MS/MS 法での値付けが推奨されている。Traceable な液体キャリブレータを使用した IS キットの精度管理を LC-MS/MS 法で行い、更に濾紙血キャリブレータを作成し LC-MS/MS 法で濃度を検定<sup>2)</sup>して、全ての検査施設で利用可能にする必要があると考えられた。

(引用文献)

1. Koumantakis G: Traceability of measurement results. Clin Biochem Rev 29(suppl), S61-S66, 2008.
2. Miller IV JH, Poston AP, Karnes HT: A quantitative method for acylcarnitines and amino acids using high resolution chromatography and tandem mass spectrometry in newborn screening dried blood spot analysis. J Chromatogr B, 903: 142-149, 2012.

### E. 結論

標準化の推進には、機器メーカーによる機器点検整備と、濾紙血キャリブレーションが必要である。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Shigematsu Y, Yuasa M, Hata I, Nakajima H, Tajima G, Ishige N, Fukao T, Maeda Y: 2-Methylacetoacetylcarnitine in blood of bete-ketothiolase deficiency and HSD10 disease. Med Mass Spectr. 3(1):43-47, 2019.

### 2. 学会発表

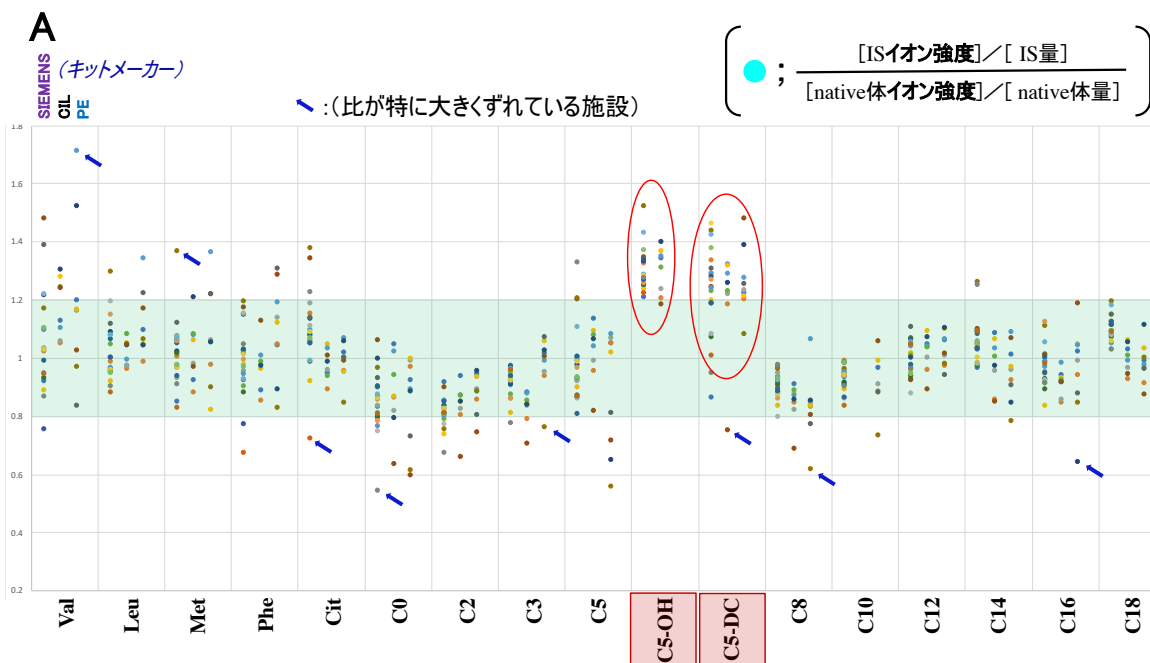
1. 重松陽介, 湯浅光織: 脂肪酸酸化異常症患者末梢単核細胞を用いた代謝トレーサー研究. 第44回日本医用マススペクトル学会年会. 名古屋市. 9.12-13, 2019. JSBMS Letters 44 (Supp), 80, 2019.
2. Shigematsu Y, Yuasa M, Sugihara K, Ikue Hata, Tajima G: A Simple Diagnostic test for carnitine-palmitoyl-transferase I deficiency using tandem mass spectrometer. 10th ISNS International Symposium 11th Asia Pacific Regional Meeting, 19-22 Sep, 2019. Hangzhou, China. Program book, p27, 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 スクリーニング指標の IS/native 体比(イオン強度)



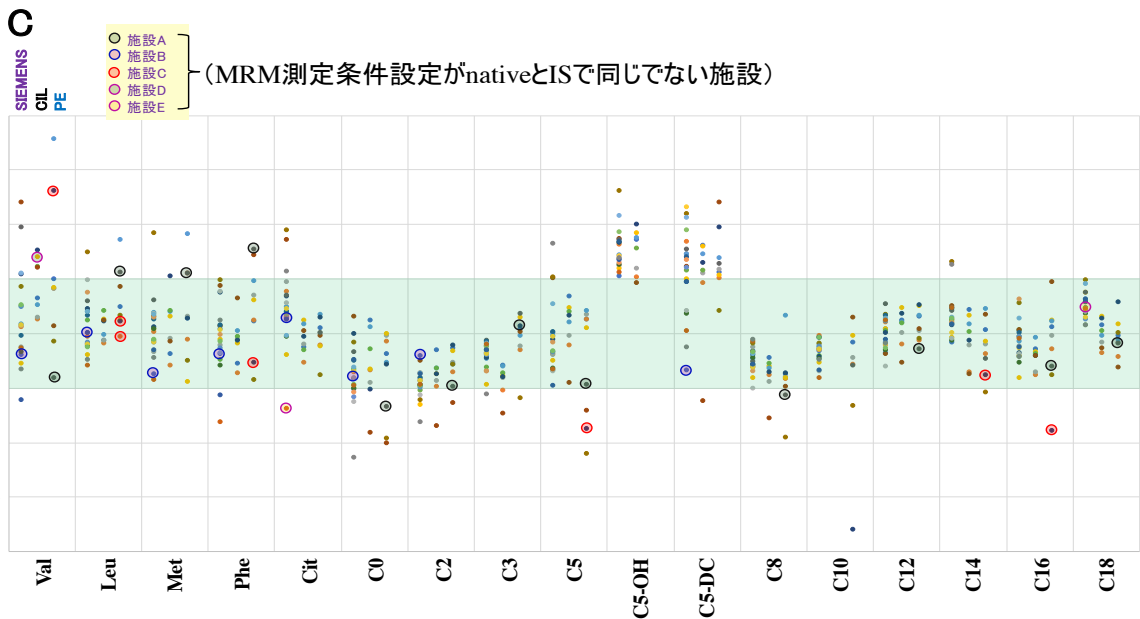
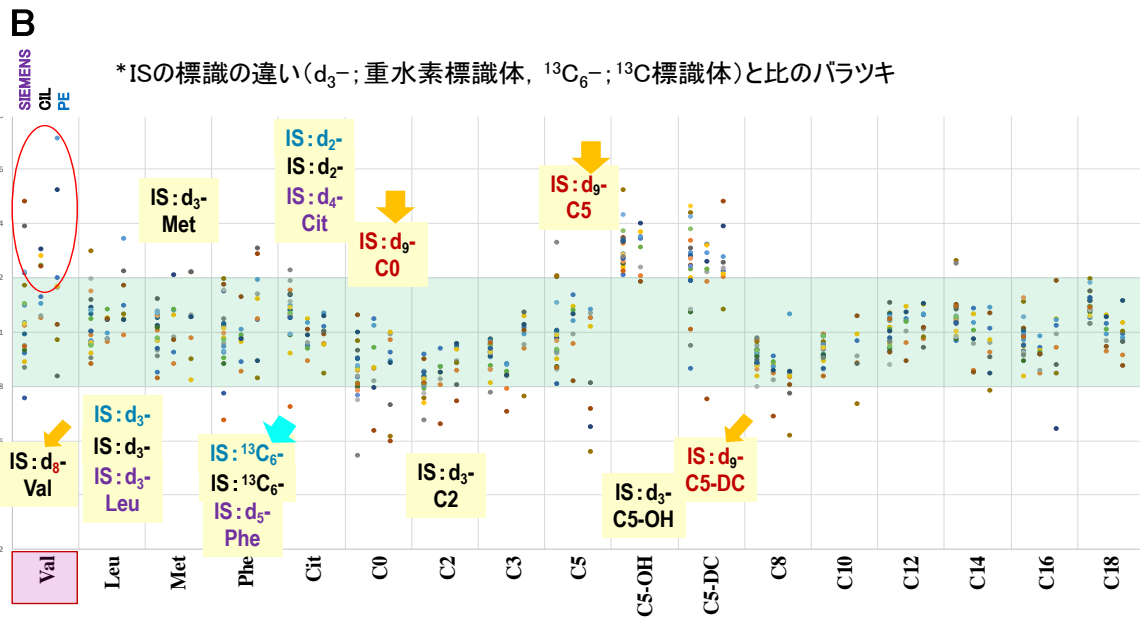


図2 C0での IS/native 体強度比と QC 試験測定値との相関、および補正濃度値の分布

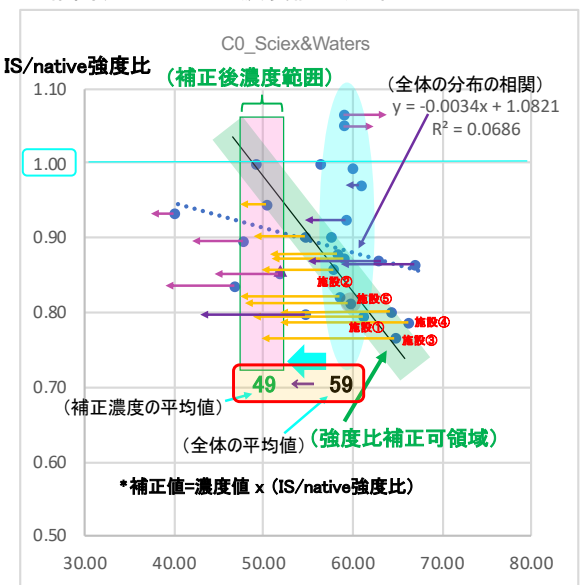


図5 QC 試験と PT での IS キット別 Valine 値の相関

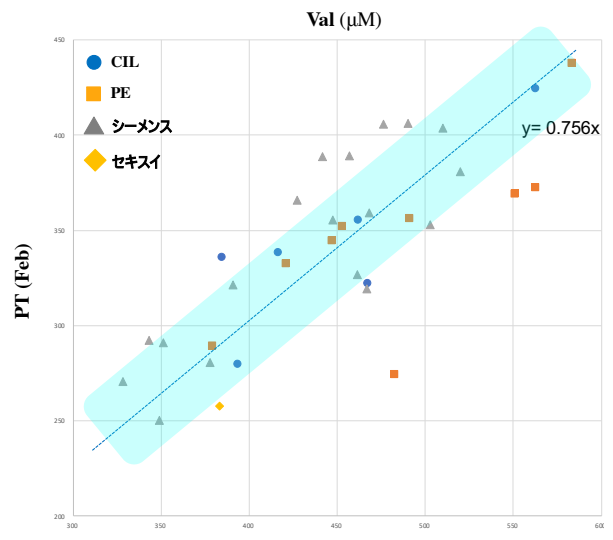


図3 QC 試験における検査施設毎のアミノ酸測定値(赤枠: 平均値±10%)

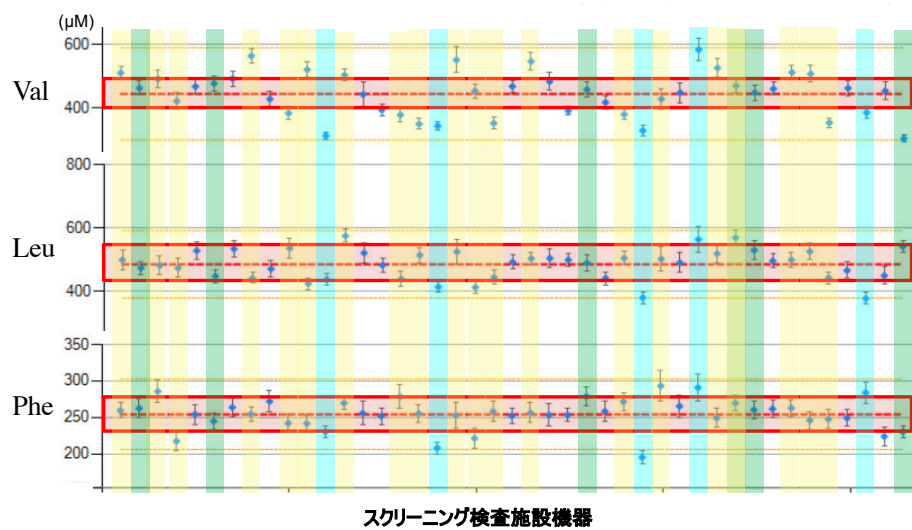
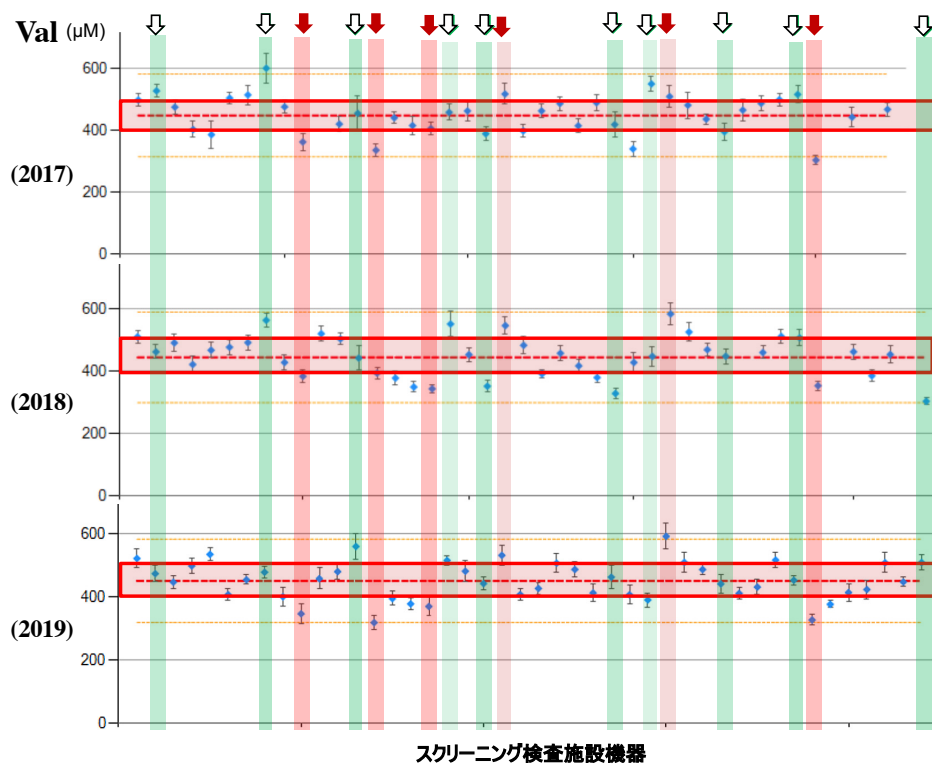


図4 QC 試験における Valine 測定値の検査施設毎の3年間の変動(赤枠: 平均値±10%)





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 (成育医療研究センター)

### 統計学的手法によるタンデムマス・スクリーニングのカットオフ値の検討

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・スクリーニングのカットオフ値設定において、パーセンタイル値を用いる方法とともに、統計学的手法により推定されるカットオフ値の logistic score, ROC アンド判定について、昨年検討した東京と北海道以外の検査実施機関におけるスクリーニングの偽陽性率と偽陰性率を比較し、その有用性を検証した。その結果、logistic score, ROC アンド判定については、偽陰性は軽減できるものの、偽陽性率が高い傾向があり、さらに、スクリーニングに導入するにはデータ処理を別途行う必要性があり、実用性に乏しかった。一方、99.9%値は現行カットオフ値に比べ、指標により差はあるものの、偽陽性、偽陰性率の施設間差を軽減できる可能性が示唆され、カットオフ値変更の候補として有用であることが確認された。

#### 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长補佐

志村 明子：成育医療研究センター マススクリーニング研究室

小林 徹：成育医療研究センター データ管理部 生物統計室室長

三上 剛史：成育医療研究センター データ管理部 生物統計室

、PA/MMA : C3、C3/C2、GA-1 : C5-DC、

#### 2. 対象データ

対象施設：2017年度の初回検査データの得られたスクリーニング実施機関 20 施設

健常児：2017年度に検査した健常児の初回検査データおよび IQR により求めたロバスト Z スコア (以下、正常)

精検児：Web 解析システムに登録されている患者、偽陽性、保因者の初回検査データおよびロバスト Z スコア

#### 3. 検討方法

##### (1) カットオフ値

①現行値：ルーチンで用いるカットオフ値  
②99.9%値：測定値分布より得られた 99.9%値  
③ROCscore：各指標ごとにロバスト Z スコアの ROC 解析結果から得られた youden index に基づくカットオフ値

④多重ロジスティック回帰 score：アンド判定を行う 2 指標のロバスト Z スコアの多重ロジスティック回帰を行い、患者ごとに発生確率を求め、その値を使用した ROC 解析結果から得られた youden index に基づくカットオフ値

##### (2) 解析方法

#### A. 研究目的

タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値設定において、パーセンタイル値を用いる方法とともに、統計学的手法により推定されるカットオフ値について、昨年検討した東京と北海道以外の検査実施機関におけるスクリーニングの偽陽性率と偽陰性率を比較し、その有用性を検証する。

#### B. 研究方法

##### 1. 対象疾患と指標

MSUD : Leu+Ileu、Val、VLCAD : C14 : 1、C14 : 1/C2

対象データについて、正常と患者を以下の2群に分類し、2種類の解析を行った。

A群：正常＝（正常＋偽陽性）、患者＝（患者＋保因者）として解析

B群：正常＝（正常＋偽陽性＋保因者）、患者＝（患者）として解析

解析1：正常については偽陽性率、患者については偽陰性率を算出

解析2：正常、偽陽性、保因者については偽陽性率、患者については偽陰性率を算出

上記4種類の組み合わせのうち、B群－解析2にフォーカスをあて、5疾患の4種類のカットオフ値について、偽陽性率、偽陰性率を算出した。

（倫理面への配慮）

該当なし

#### C. 研究結果

全国20施設のタンデムマス検査データを用いて、5疾患について、4種類のカットオフ値の有効性を検証した結果、以下の特徴が確認された。

##### ① logistic score, ROC アンド判定

偽陰性は減少するものの、偽陽性が増大する傾向であった。費用対効果の観点から見れば、②に比べて費用は増加するものの、偽陰性の可能性は②より少ない結果であった。

##### ② 現行値、99.9%値

偽陰性は増加する傾向であったが、偽陽性は、少ない傾向であった。費用対効果の観点からみれば、①に比べて精検費用を削減できるが、偽陰性の可能性が多くなる傾向であった。

#### D. 考察

タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値は、日本マススクリーニング学会が推奨する基準値をベースに、各検査機関が自施設の測定値分布をもとに陽性率を検証し、カットオフ値を設定している。

しかしながら、各施設の再採血率や精検率は

施設間差が大きく、カットオフ値の設定が必ずしも適切に行われていない可能性がある。

昨年、東京都と北海道の検査データを用い、6種類の指標について、99.9%値カットオフ値の有用性が確認されたことから、今回、東京都と北海道以外のスクリーニング実施機関20施設に拡大し、同様の検討を行った。

その結果、統計学的カットオフ値である logistic score, ROC アンド判定については、偽陰性は軽減できるものの、偽陽性率が高い傾向があり、さらに、スクリーニングに導入するにはデータ処理を別途行う必要性があり、実用性に乏しかった。一方、99.9%値は現行カットオフ値に比べ、指標により差はあるものの、偽陽性、偽陰性率の施設間差が軽減できる可能性が示唆された。

なお、より優れたカットオフ値を作成するには、主に以下2点の改善方法が考えられるが、今後の検討課題である。

- ・Youden index 以外の指標でカットオフ値を作成

- ・Web 解析システムに登録される施設間の情報を利用した解析

#### E. 結論

タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値設定において、パーセンタイル値を用いる方法とともに、統計学的手法により推定されるカットオフ値について、昨年検討した東京と北海道以外の検査実施機関20施設のスクリーニングの偽陽性率と偽陰性率を比較した。その結果、99.9%値は現行カットオフ値に比べ、指標により差はあるものの、偽陽性、偽陰性率の施設間差を軽減できる可能性が示唆され、カットオフ値変更の候補として有用であることが確認された。

#### F. 研究発表

該当なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

### MSUD [Leu+Ileu & Val]

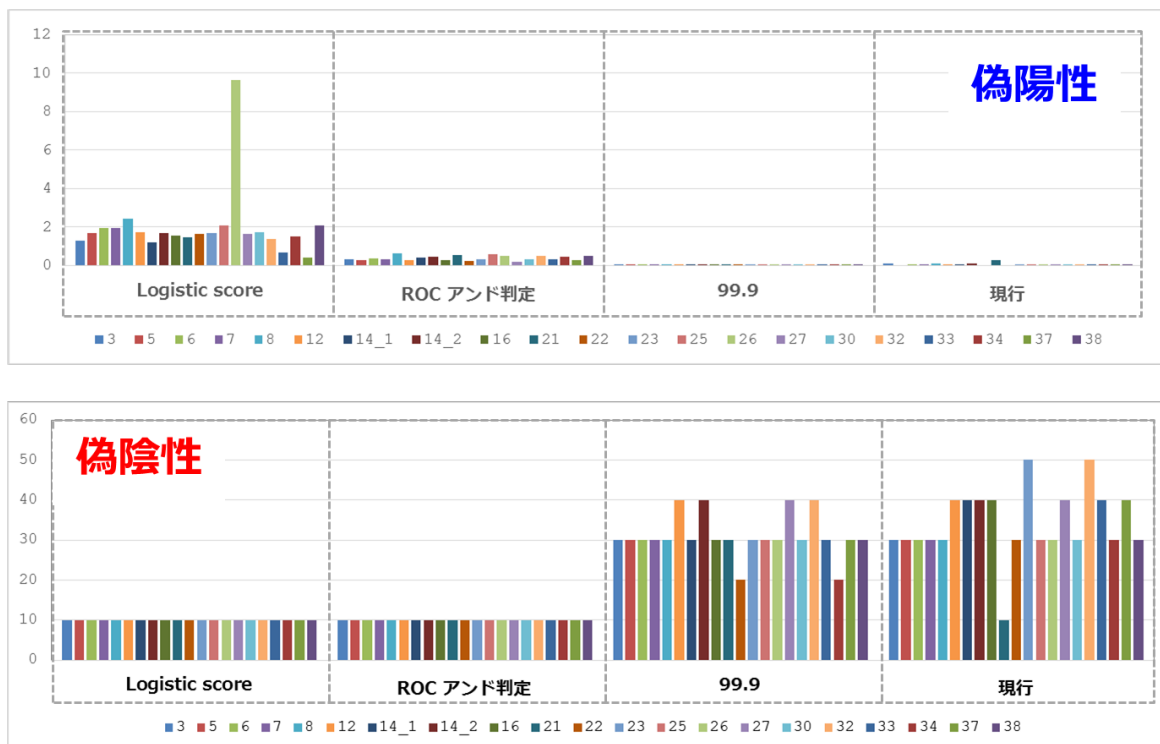


図 1. メープルシロップ尿症 (MSUD) における偽陽性率、偽陰性率

### VLCADD [C14:1 & C14:1/C2]

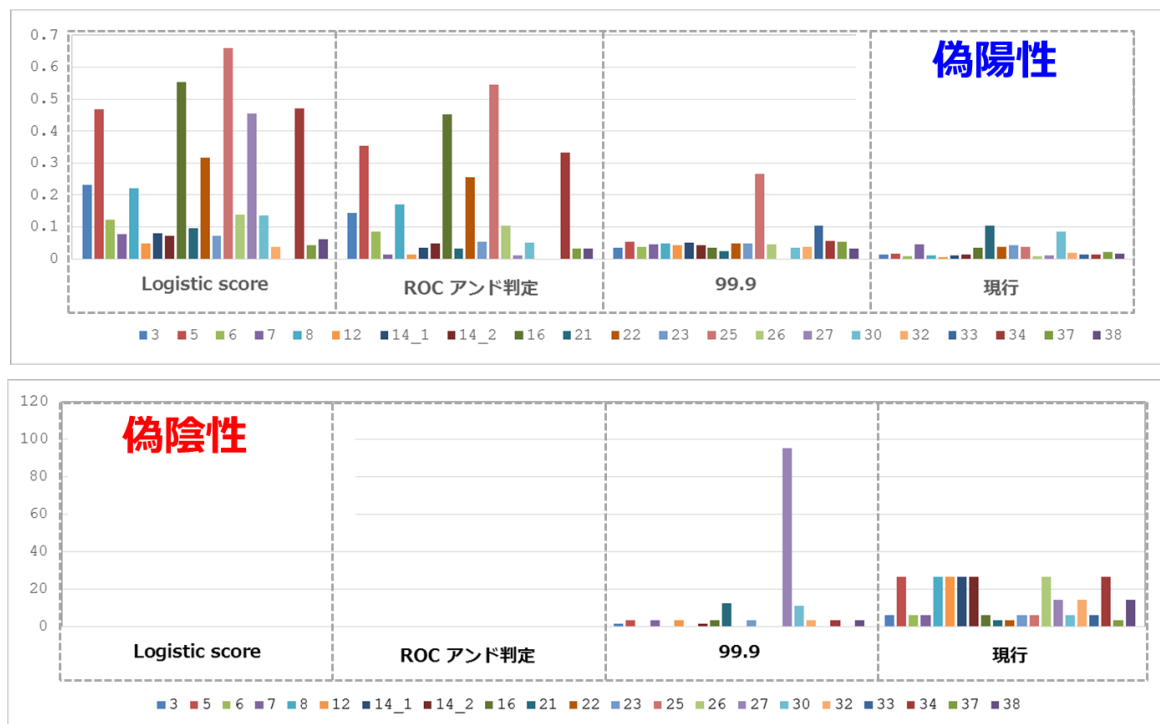


図 2. 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症 (VLCADD) における偽陽性率、偽陰性率

### PA [C3 & C3/C2]

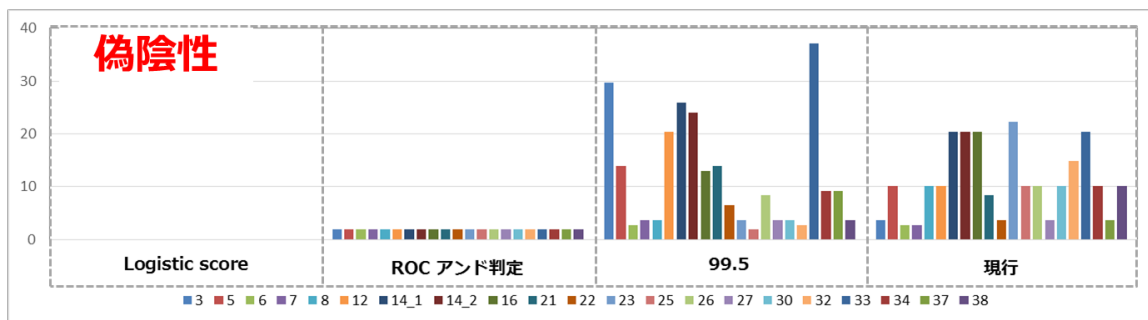
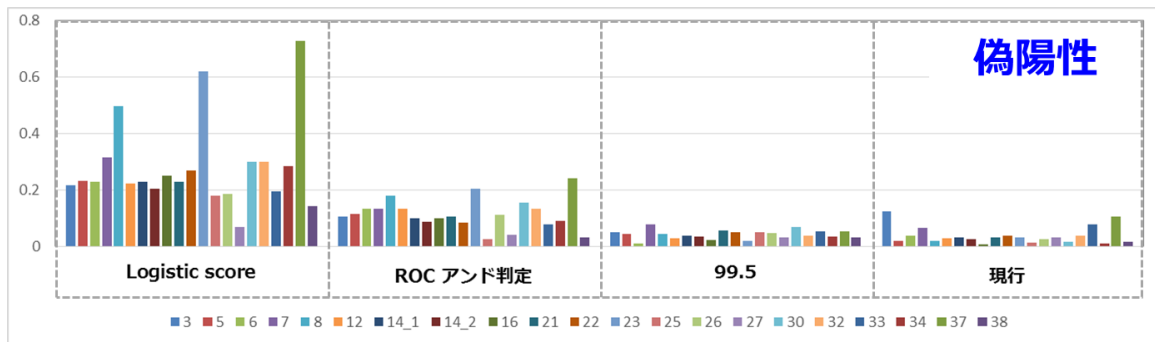


図3. プロピオン酸血症 (PA) における偽陽性率、偽陰性率

### MMA [C3 & C3/C2]

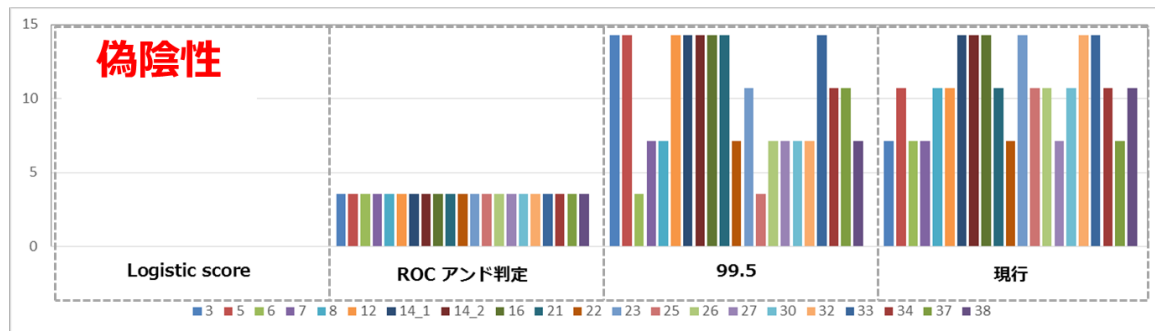
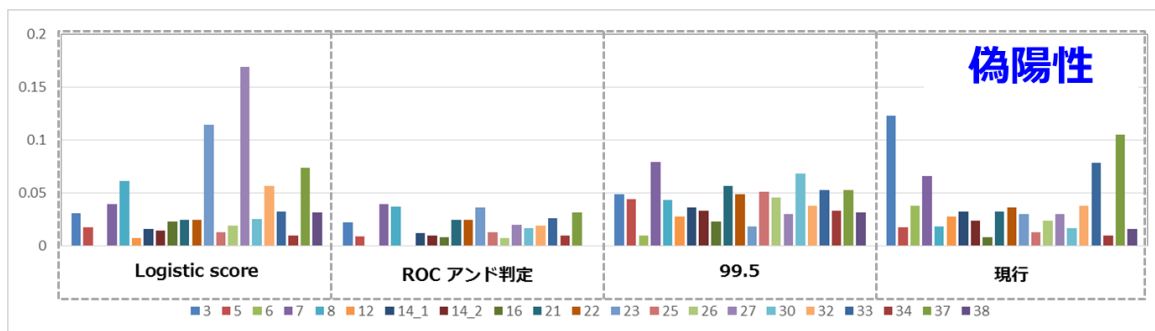


図4. メチルマロン酸血症 (MMA) における偽陽性率、偽陰性率

## GA-1【C5-DC】

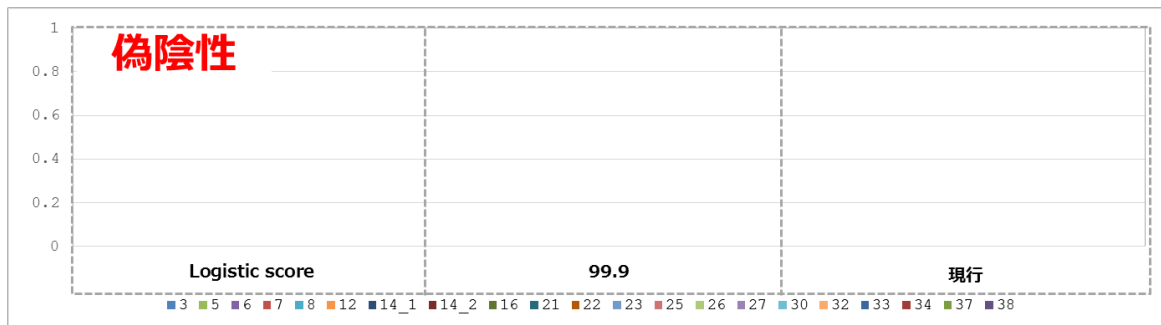
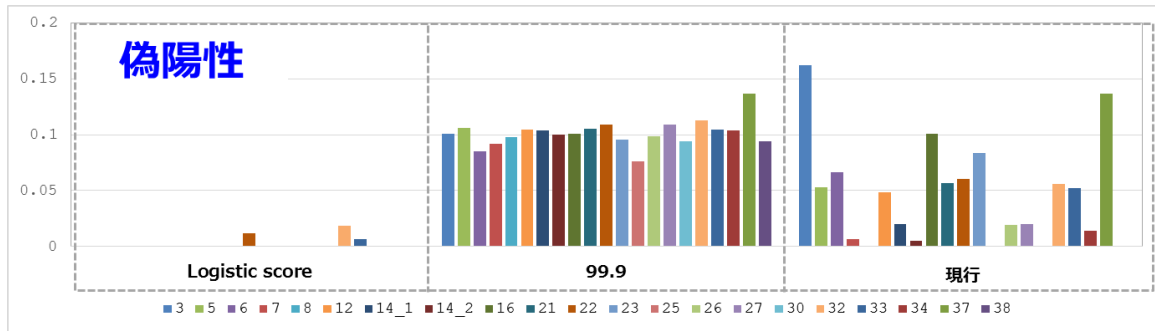


図5. グルタル酸血症 1 型 (GA) における偽陽性率、偽陰性率

分担研究課題名：新生児マススクリーニング対象疾患の確定検査の  
標準化に関する研究

分担研究者： 新宅 治夫 (大阪市立大学 大学院医学研究科 特任教授)

研究要旨：NBS 対象疾患のフェニルケトン尿症とその関連疾患の確定検査に必須のプテリジン分析とジヒドロプテリジン還元酵素 (DHPR) 活性測定の標準化を目指して、複数施設による相互検証をしつつ実施できる体制を構築する。大阪市立大学小児科で実施しているプテリジン分析と DHPR 活性の測定を国立成育医療研究センターでも同様の方法で実施するためにプテリジン分析には高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を設置し、DHPR 活性測定には分光光度計を用いて検体の分析を行い良好な結果をえた。

研究協力者：坂口知子  
大阪市立大学大学院医学研究科・研究助手

A. 研究目的

フェニルケトン尿症 (PKU) とその関連疾患の確定検査に必須のプテリジン分析とジヒドロプテリジン還元酵素 (DHPR) 活性の測定を大阪市立大学大学院医学研究科と国立成育医療研究センターに2カ所で実施し、マススクリーニング事業の安定運営に寄与する。

B. 研究方法

1. 対象：令和元年度 (2019年4月1日～2020年3月31日) に新生児マススクリーニングで発見された高フェニルアラニン血症 (血中Phe値 $\geq$ 2mg/dL) 27人について、アミノ酸分析とプテリジン分析と乾燥濾紙血DHPR活性測定を行った。
2. アミノ酸分析：アミノ酸自動分析器でフェニルアラニン値 (Phe) とチロシン値 (Tyr) を測定した (単位：mg/dL)。
3. プテリジン分析：血液と尿を酸性条件下でヨード酸化し高速液体クロマトグラフィーで分離し蛍光検出器で定量し、ネオプテリン値 (N)、ピオプテリン値 (B) とその比率 (N/B) を求めた。
4. 乾燥濾紙血DHPR活性の測定：血液ろ紙3mm

ディスクから酵素液を抽出し、分光光度計を用いて反応液の吸光度の変化を測定 (単位：nmol/min./5mm disc) し、コントロールに対する比活性 (%) で判定した。

5. 分析系の技術移転：国立成育医療研究センターでもプテリジン分析とDHPR活性測定を実施可能とするため、大阪市立大学から技術指導を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は大阪市立大学医学系研究等倫理委員会の承認 (承認番号 4272) を得て実施した。

C. 研究結果

新生児マススクリーニングで発見された高フェニルアラニン血症 27 人の内訳は、古典的 PKU (cPKU : classic PKU) 7 人、軽症 PKU (mPKU : mild PKU) 1 人、軽症 HPA (mHPA : mild HPA) 18 人、BH4 反応性 PKU (BPKU) 1 人で BH4 欠損症は 0 人であった。結果を下表に示す。

表. 高フェニルアラニン血症例の診断内訳

	n	N	B	N/B	Phe	Tyr	DHPR	%
cPKU	7	170	63	2.7	37.98	1.06	2.05	86
mHPA	1	51	88	0.6	17.62	0.78	1.99	93
mHPA	18	35	20	1.9	2.37	1.83	2.41	114
BPKU	1	79	64	1.2	10.68	1.96	1.97	70
合計	27	72	35	2.0	12.47	1.59	2.30	105

n : 人数、

国立成育医療研究センターでセットアップしたプテリジン分析系とDHPR活性測定系の概要を図1, 図2に示す。

#### D. 考察

令和元年度新生児マススクリーニングで発見された高フェニルアラニン血症27人の高フェニルアラニン血症全例についてプテリジン分析とDHPR活性の測定を行い、BH4欠損症は0人であった。BH4・1回負荷試験で41%の血中Phe値の低下を認めた1人をBPKUと診断した。

#### E. 結論

新生児マススクリーニングで発見された高フェニルアラニン血症においてBH4欠損症の鑑別診断に必要なプテリジン分析とDHPR活性の測定を大阪市立大学と国立成育医療研究センターの2カ所で行い良好な結果を得た。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 新宅治夫: フェニルケトン尿症. 水澤英洋他(編)指定難病ペディア 2019. 日本医師会雑誌, 日本医師会出版, 東京, 148 巻特別 1, S270, 2019.
- 2) 新宅治夫: プテリジン分析. 山口清次(編)よくわかる新生児マススクリーニング, 診断と治療社, 東京, 146, 2019.
- 3) 新宅治夫: アミノ酸代謝異常症のスクリーニング概要. 山口清次(編)よくわかる新生児マススクリーニング, 診断と治療社, 東京, 20-23, 2019.
- 4) 新宅治夫: フェニルケトン尿症(高フェニルアラニン血症). 山口清次(編)よくわかる新生児マススクリーニング, 診断と治療社, 東京, 24-25, 2019.
- 5) 新宅治夫: H4 欠損症(悪性高フェニルアラニン血症). 山口清次(編)よくわかる新生児マススクリーニング, 診断と治療社, 東京, 26-27, 2019.
- 6) 新宅治夫: マターナル PKU. 山口清次(編)よくわかる新生児マススクリーニング, 診断と治療社, 東京, 28, 2019.
- 7) 原圭一, 但馬剛, 南花枝, 吉井千代子, 濱崎

考史, 新宅治夫: 経過観察中に BH4 療法を開始した軽症高フェニルアラニン血症の一例. 日本マススクリーニング学会誌, 29 (3) 257-262, 2019.

##### 2. 学会発表

- 1) 花山佳子, 徳原大介, 服部俊一, 濱崎考史, 新宅治夫: 先天性代謝異常フェニルケトン尿症合併妊娠に対する栄養食事指導の経験から. 日本病態栄養学会誌, 22: S137, 2019.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当事項なし

### 分析条件

カラム: CHEMCOSORB 7-ODS-L 4.6×250  
移動相: 1% メタノール  
流速: 1ml/min  
カラム温度: 40℃  
検出設定: 励起350nm 蛍光450nm

### 分析試料

NP, BP, 7B, BH4, BH2, NH2を血漿に添加  
↓  
除たんぱく (30%TCA使用)  
↓  
酸性ヨード酸化  
↓  
過剰のヨードをアスコルビン酸で還元  
↓  
蛍光分析

### 分析結果

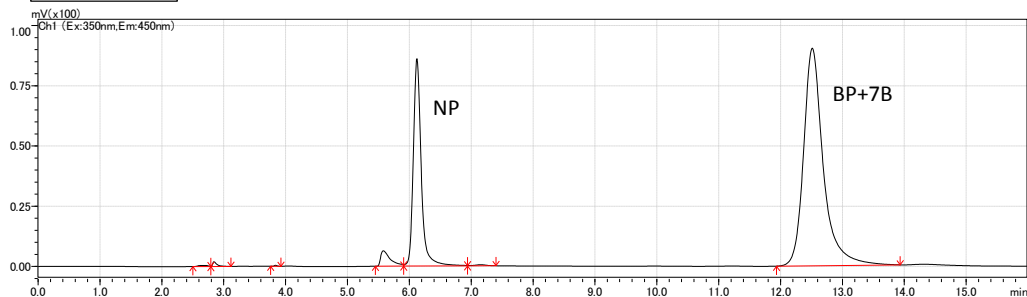
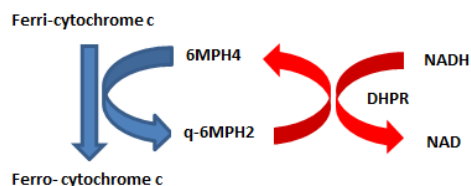


図1. 国立成育医療研究センターでのプテリジン分析系

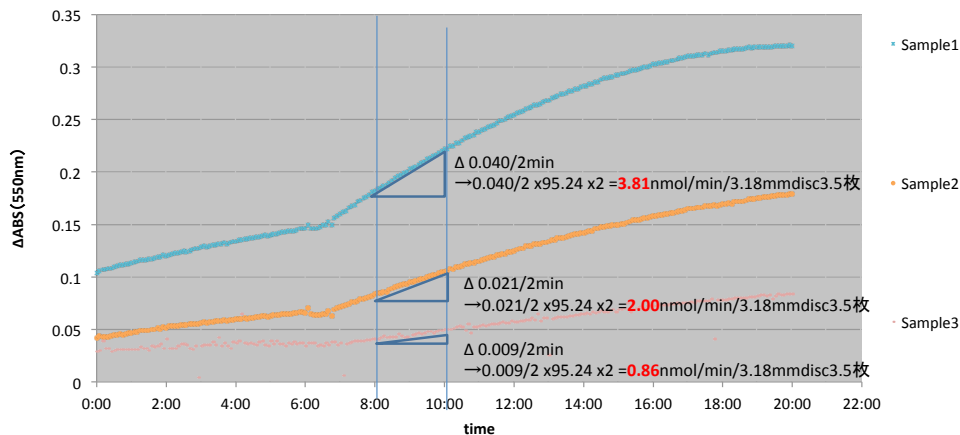
### 赤血球DHPR活性測定

#### 測定原理:

DHPRによりNADHがNADに酸化されるとともにq-6MPH2が6MPH4に還元され、Ferri-cytochrome cと反応し、生成されるFerro-cytochrome c (550nm)を測定、1分間における吸光度の変化からDHPR活性値を算出する



#### 赤血球DHPR活性



Sample: 健常者血液 (Sample1~3はSample添加量の違い)  
Sample1: 通常量、Sample2: 1/2量、Sample3: 1/4量

図2. 国立成育医療研究センターでの DHPR 活性測定系



分担研究課題名：脂肪酸代謝異常症の診断情報の集約に関する研究

## CPT2 欠損症マススクリーニングの全国実施を契機とする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 5 例、2019 年度 4 例となっており、全国実施の効果が看取された。一方、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得られた、2018 年度の CPT2 欠損症発見数は 3 例と、本研究での診断例数を下回る結果となった。要因として、後者では 4 自治体分 (新生児約 10 万人) の回答が得られていないことなどが考えられ、両者の並施による相互検証を続ける必要がある。

### 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  
(臨床研究部先天代謝異常研究室・室長)

香川 礼子

広島大学病院小児科・医科診療医

宇都宮 朱里

広島大学大学院医系科学研究科  
小児科学・大学院生

佐倉 文祥

広島大学大学院医系科学研究科  
小児科学・大学院生

津村 弥来

広島大学大学院医系科学研究科  
小児科学・研究員

岡田 賢

広島大学大学院医系科学研究科  
小児科学・教授

重松 陽介

福井大学医学部小児科・客員教授

畑 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・特命助教

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 パーセントイル) によるスクリーニングが 2018 年度から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。

2017~2018 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)

化学診断と酵素診断については、国立成育医療研究センター・広島大学・福井大学・大阪市立大学・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。

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

2017~2019 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→2019: 4)、VLCAD 欠損症 (13→10→16)、MCAD 欠損症 (9→6→6) となっている (図 1~3)。これに対して、2017~2018 年度に全国で発見された患者数は、中核医師へのアンケート調査結果から、CPT2 欠損症 (2017: 2→2018: 3)、VLCAD 欠損症 (16→9)、MCAD 欠損症 (18→2) という結果であった。

試験研究期の発見例も含めると、我々が診断した CPT2 欠損症マススクリーニング発見 18 例中 14 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。両者以外の変異との組み合わせ例も含め、18 例中 10 例は急死リスクが明らかな遺伝子型となっていた (表)。

マス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) にて改訂作業を行なった診療ガイドラインに、本研究班で得られた知見を反映させた (2019 年 9 月発刊)。その内容に準拠する形で 2018 年度に作成した担当医用リーフレットに続いて、2019 年度は患者・家族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スクリーニング検査機関へ配布するとともに、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/mainpage.html>) に PDF 版を掲載した。

## 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、自治体事業化以降の 2 年間で 10 例が新たに診断さ

れ、正規対象疾患化の効果が看取される。

一方、2017～2018年度に全国で発見・診断された患者数に関する中核医師へのアンケート調査では、CPT2/VLCAD/MCAD欠損症の3疾患全体で、約9割の患者の診断に我々の関与が示唆される結果となったが、2018年度分だけで比較すると、全国アンケートによる症例数が我々の診断例数を下回った。その要因としては、アンケート調査で4自治体分（新生児約10万人）の回答が得られていないことなどが考えられる。中核医師を介する発見患者情報集約の取り組みは今後も継続される方針だが、その正確さを検証するためには、血清アシルカルニチン分析・酵素活性測定・遺伝子解析などの確定検査提供に伴って集められる患者情報との相互比較を続ける必要がある。

発見患者の予後追跡に関しては、試験研究初期から蓄積してきたMCAD欠損症・VLCAD欠損症の診断例について、担当医師へのアンケート調査を実施した（別項参照）。CPT2欠損症については、全国導入から3年が経過する2021年度以降に予後調査を実施したい。

## E. 結論

CPT2欠損症スクリーニングの全国実施を契機として、新生児マススクリーニング発見患者の情報集約について、確定検査提供に伴うデータと、全国中核医師アンケートによるデータの比較検証を行ったが、その一致度は年度によって大きく変動していた。自治体の枠を超えた情報集約の仕組みの確立には、複数の方式による収集情報を比較して、正確性を検証していく必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 但馬剛：タンデムマススクリーニングの対象疾患に新たに加わったカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-2欠損症。日本小児科学会雑誌，123（4）711-722，2019
- 2) 香川礼子，但馬剛，前田堂子，原圭一，西村裕，吉井千代子，重松陽介：コバラミン代謝障害によるメチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症関連疾患群のスク

リーニング指標に関する検討。日本マススクリーニング学会誌，29（1）51-56，2019

- 3) 但馬剛：プロピオン酸血症。日本医師会雑誌 148，特別号(1) 指定難病ペディア 2019，279 2019
- 4) 原圭一，但馬剛，南花枝，吉井千代子，濱崎考史，新宅治夫：経過観察中にBH4療法を開始した軽症高フェニルアラニン血症の一例。日本マススクリーニング学会誌，29（3）257-262，2019
- 5) 但馬剛：新生児スクリーニングの疫学的評価。日本マススクリーニング学会誌，29（3）298-300，2019

### 2. 学会発表

- 1) 但馬剛：マススクリーニング対象疾患の診断・治療の最近の話題。第122回日本小児科学会学術集会モーニング教育セミナー1「はやくぼくをみつけて～早期スクリーニングの重要性」
- 2) 但馬剛：先天代謝異常症の新生児マススクリーニング：「ガスリー」から「タンデムマス」、さらに先へ。第10回北海道先天代謝異常症研究会，札幌市，2019年7月6日
- 3) Tajima G，Hara K，Tsumura M，Kagawa R，Utsunomiya A，Okada S，Yuasa M，Hata I，Shigematsu Y，Yamaguchi S：Neonatal screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency in Japan using (C16 + C18:1)/C2 and C14/C3. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting，Hangzhou，China，Sep 19-22，2019.
- 4) Tajima G，Maeda Y，Fukao T：Clinical，biochemical and genetic pictures of propionic acidemia patients detected by neonatal screening in Japan. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting，Hangzhou，China，Sep 19-22，2019.
- 5) Hara K，Okada S，Aisaki J，Tajima G：Screening of MCAD deficiency in Japan：18-years' experience of enzymatic and

- genetic evaluation. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, Sep 19-22, 2019.
- 6) Shigematsu Y, Yuasa M, Sugisaka K, Hata I, Tajima G: A simple diagnostic test for carnitine-palmitoyltransferase I deficiency using tandem mass spectrometer. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, Sep 19-22, 2019.
- 7) 但馬剛: 先天代謝異常症の新生児マススクリーニング:「ガスリー」から「タンデムマス」、さらに先へ. 第14回香川先天代謝異常症研究会, 高松市, 2019.10.11
- 8) 宇都宮朱里, 香川礼子, 原圭一, 岡田賢, 西村裕, 吉井千代子, 前田堂子, 但馬剛: 広島県におけるメチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症関連疾患群の新生児マススクリーニング試験研究. 第61回日本先天代謝異常学会, 秋田市, 2019.10.26
- 9) 但馬剛, 前田堂子, 吉井千代子, 香川礼子, 宇都宮朱里, 原圭一, 岡田賢, 西村裕: A pilot study on newborn screening for inborn errors of cobalamin metabolism in Hiroshima. 日本人類遺伝学会第64回大会, 長崎市, 2019.11.8,
- 10) 香川礼子, 但馬剛, 前田堂子, 吉井千代子, 宇都宮朱里, 原圭一, 西村裕, 重松陽介: 広島県におけるメチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症関連疾患群の新生児マススクリーニング試験研究. 第46回日本マススクリーニング学会学術集会, 那覇市, 2019.11.22
- 11) 笹井英雄, 伊藤哲哉, 但馬剛, 中村公俊, 濱崎考史, 深尾敏幸, 松本英樹, 吾郷耕彦, 細川淳一, 藤木亮次, 小原收, 原圭一, 中島葉子, 小林正久, 市野井那津子, 坂本修, 城戸淳, 松本志郎, 小林弘典, 長谷川有紀: 新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネル解析5年間のまとめ. 第46回日本マススクリーニング学会学術集会, 那覇市, 2019.11.22
- 12) 但馬剛: 先天代謝異常症の新生児マススクリーニング:「ガスリー」から「タンデムマス」、さらにその先へ. 第68回広島新生児研究会, 広島市, 2019.12.14
- 13) 但馬剛: 先天代謝異常症の新生児マススクリーニング:「ガスリー」から「タンデムマス」、さらにその先へ. 第8回山口県新生児研究会, 山口市, 2020.2.13
- 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. 確定診断患者数の推移：CPT2 欠損症

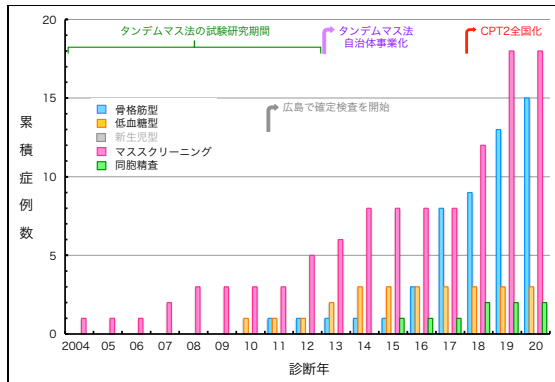


図 2. 確定診断患者数の推移：VLCAD 欠損症

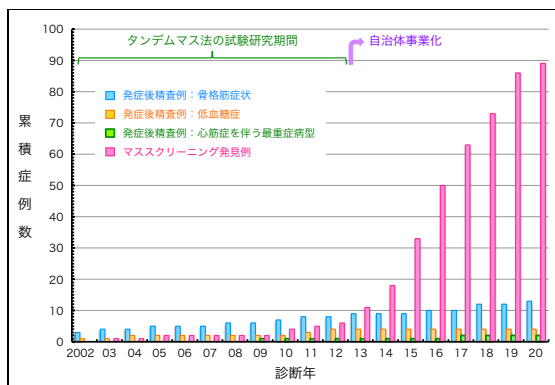


図 3. 確定診断患者数の推移：MCAD 欠損症

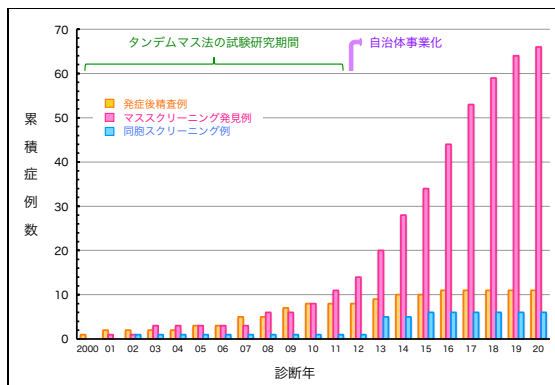


表. マスクリーニング発見例の CPT2 遺伝子型

p.F383Y + p.F383Y	5	} 18例中10例 ↓ 急死しうる 遺伝子型	} 18例中13例 ↓ p.F383Y or p.E174K ↓ いずれかを保有
p.F383Y + p.E174K	3		
p.F383Y + ナンセンス変異	1		
p.E174K + フレームシフト変異	1		
p.F383Y + その他の変異	2		
p.E174K + その他の変異	2		
そのほかの遺伝子型	4		

シーピーティーツー けっ そん しょう  
お子さんが**CPT2欠損症**と  
診断されたご家族の皆様へ

2019年3月

厚生労働行政推進調査事業費補助金

「新生児マススクリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究」班

(研究代表者：但馬 剛)



## はじめに

元気に生まれたお子さんが、新生児マススクリーニング検査で「病気かもしれない」と言われた時からご心配の多い日々をお過ごしのこととお察しいたします。しかし、CPT2 欠損症であっても、適切に対応すれば順調に成長・発達していくことができます。

このパンフレットでは、実生活に沿った情報をお伝えしたいと思います。ぜひ、ご両親だけでなくご家族みなさんでご覧ください。このパンフレットを読んでみて、わからないことなどがあれば、遠慮なく主治医にお尋ねください。



1

### ① CPT2 欠損症シーピーティーツー けつそんしょうってどんな病気？

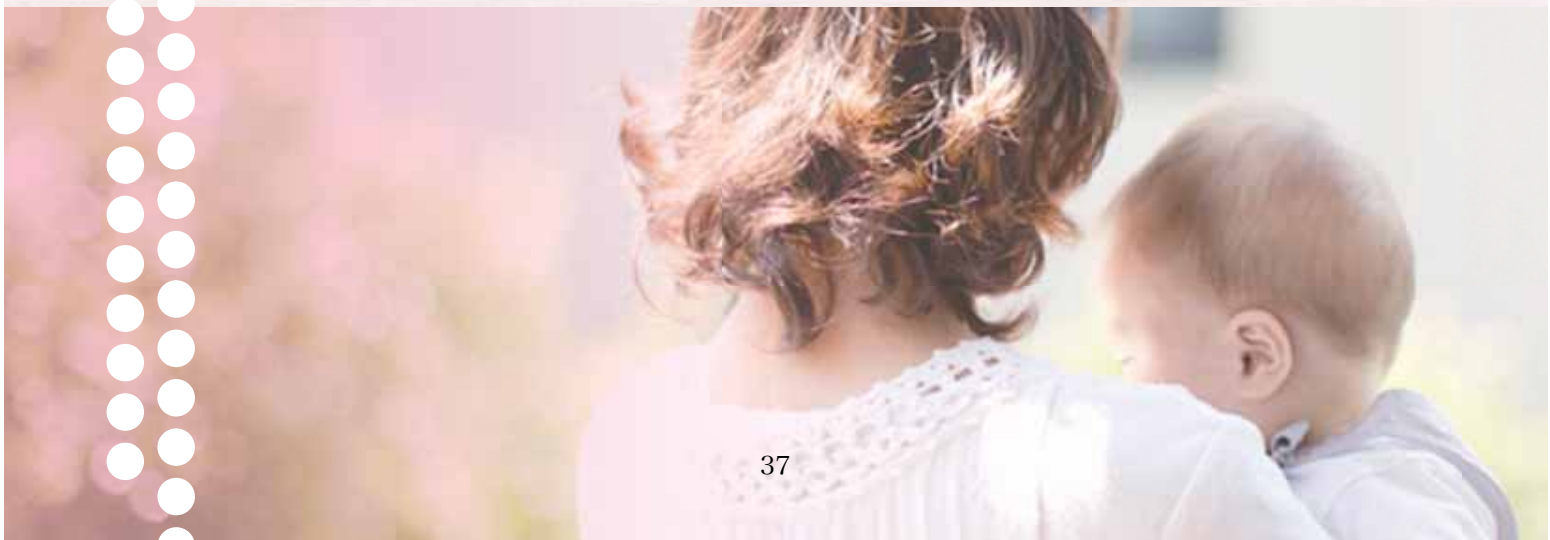
**CPT2 欠損症（カルニチン・パルミトイル・トランスフェラーゼ 2 欠損症）**は、CPT2 という体の中にある成分（こうそ酵素）が十分に働かない病気の名前です。この病気のお子さんは、哺乳や食事からの糖分（エネルギー源）が足りなくなるときに、体内に蓄えられた脂肪から十分なエネルギーを作り出すことができずエネルギー不足になってしまいます。CPT2 欠損症のように脂肪が分解されにくい病気は他にもたくさんあり、これらをまとめて「**脂肪酸代謝異常症**」と呼んでいます。

#### なぜ脂肪から十分なエネルギーを作ることが難しいかというと…

私たちは、まず初めに食事の糖分や体の中に蓄えた糖分を元にしてエネルギーを作ります。ところが、食事から十分な糖分を補えない場合には、糖分からのエネルギーだけでは徐々にエネルギーが足りなくなってきました。糖分がなくなると、次のエネルギー源として「脂肪」が使われます。その時に重要な役割を果たしている酵素が CPT2 です。この酵素には、脂肪をエネルギーの製造工場（ミトコンドリア）へ運ぶ手助けをする働きがあります。CPT2 欠損症では、体に蓄えられた脂肪をミトコンドリアへ運ぶことができず、十分にエネルギーを作り出すことができません。

#### つまり…

赤ちゃんの時の血液検査（新生児マススクリーニング）でみつかる CPT2 欠損症のお子さんは、ミルクや母乳を飲んだり食事を摂ったりして、**糖分が十分である時には何の症状もみられないことがほとんどです**。しかし、糖分がなくなると、**心臓や肝臓、脳、筋肉に十分なエネルギーが届けられなくなってしまいます**。





## ② これからの治療は？ どういうことに気をつけるといいの？

CPT2 欠損症の治療でもっとも大事なことは「**哺乳間隔をあげすぎないこと**」と「**熱が出たときや嘔吐・下痢のときには受診し、点滴を受けること**」の2点です。この2点に気をつけて生活することで、急な症状の出現を予防できます。しかし、これをしっかりと守ることは簡単ではありません。お母さんだけ、あるいはお父さんだけでは負担が大きいため、ご家族全員にご協力いただきたいです。

### ① 哺乳(食事)間隔をあげないこと

哺乳間隔の目安は表の通りです。生後1ヶ月までは、タイマーなどで工夫しながら、昼夜を問わず、哺乳開始から次の哺乳開始までの時間が**3時間以上あかないように**気を付けてください。赤ちゃんがまとまった睡眠をとるようになっても、**寝かせておくのではなく、哺乳間隔**

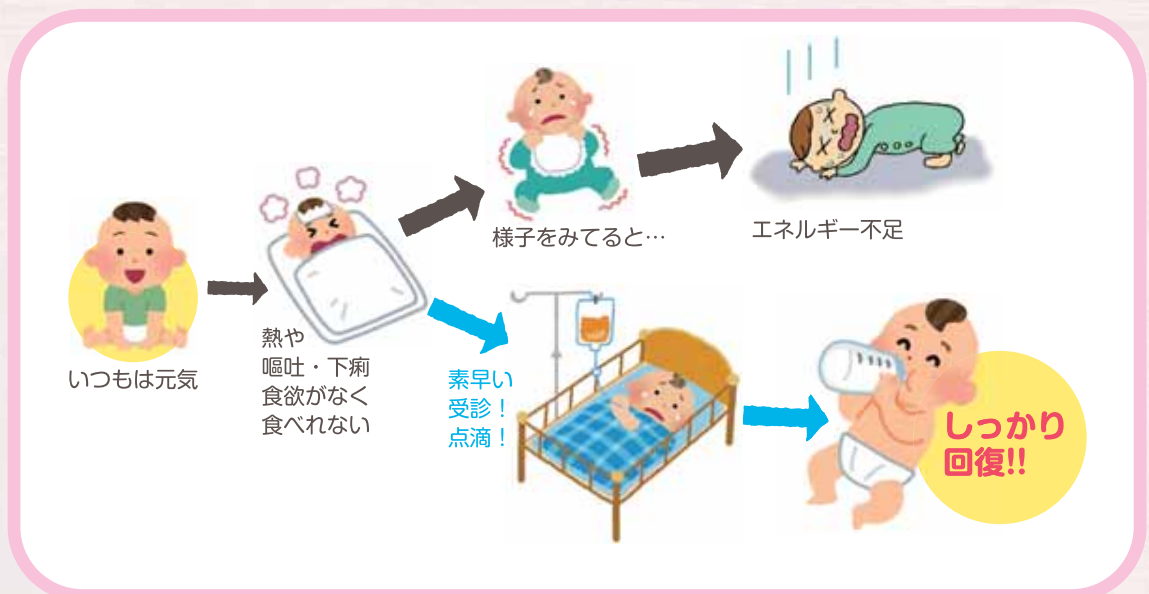
月齢と目安となる哺乳間隔

	日中	睡眠時
0~1ヶ月まで	3時間	3時間
1~5ヶ月まで	4時間	4時間
6ヶ月~1歳まで	4時間	6時間

**があく場合には、起こしてでも哺乳をすることが重要です。ウトウトしたまま飲ませて構いません。**なお、夜間やお母さんが不在の間の哺乳、災害時などへの備えとして、ミルクがあっても良いかもしれません。

### ② 熱が出たとき、嘔吐・下痢のとき、食べられないときには、すぐ受診(点滴)を！

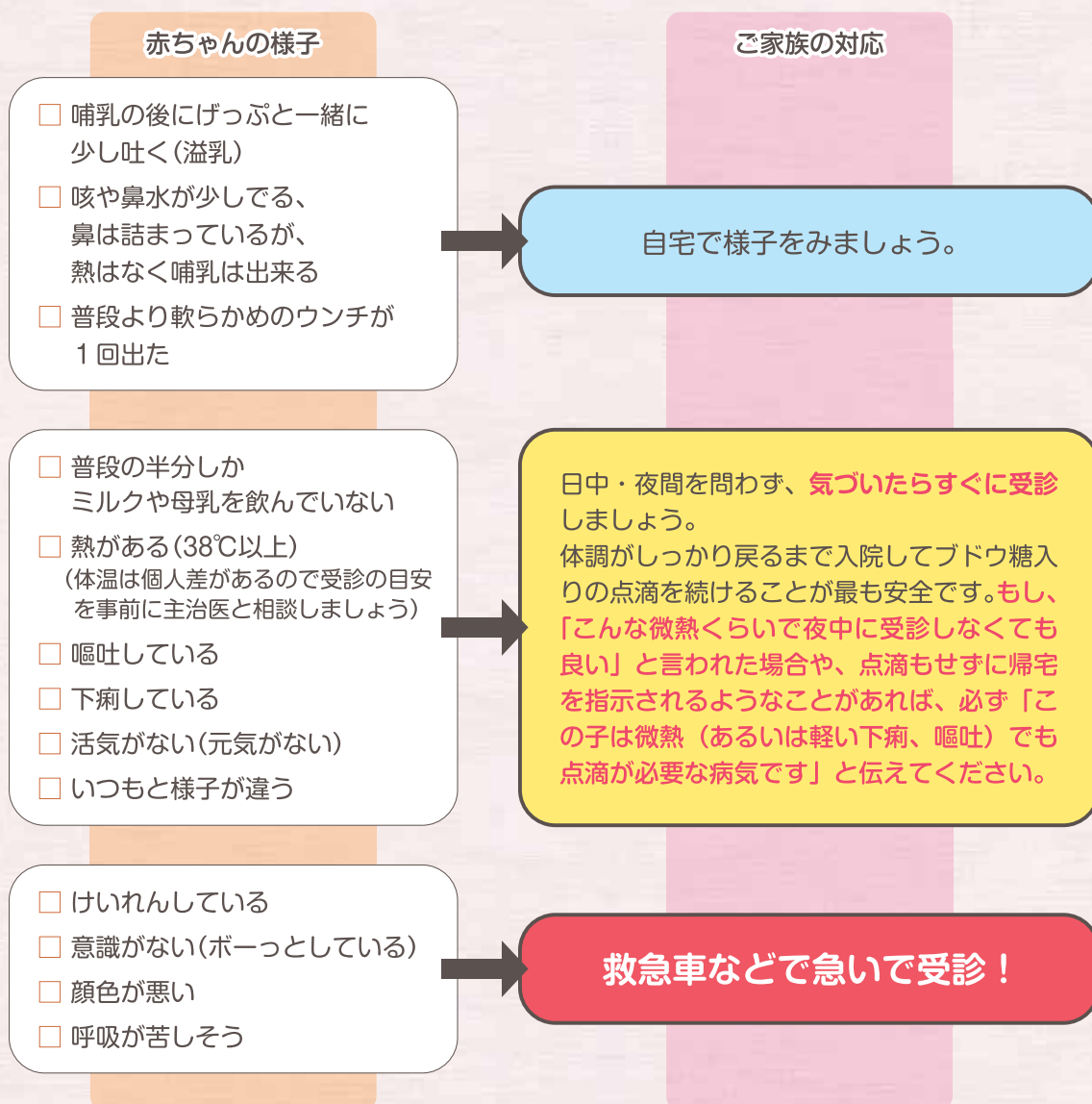
嘔吐や下痢のときは、口から食べたものが十分に消化吸収されず、体の中に糖分を取り込めません。そのため、食べていても「食べていない」と同じように糖分が足りず、エネルギー不足になります。また、熱が出た時もエネルギーを大量に使うため、普段よりも早くエネルギー不足になります。このような状態を「sick day (シックデイ)」といいます。「吐いているけど、普段どおり食べているから大丈夫」、「熱はあるけど朝まで様子を見よう」と思ってお家で様子を見ずに、**できるだけ早く病院を受診し、できるだけ早くブドウ糖とよばれる糖分を含んだ点滴をしてもらいましょう。**症状が悪くなりやすい小学校入学までは、十分に体調を気にかけていただきたいです。





## 受診の目安

複数のチェック項目に該当した場合、その中でもっとも重症な対応が必要です。  
(例えば、ウンチが柔らかく元気がなければ、「活気がない」の対応として「すぐに受診」となります)



CPT2 欠損症の症状は、低血糖症(活気がなく、ボーっとしたり、けいれんなど)、脳症(意識がなく、けいれんが止まらない)、心不全(心臓の動きが弱くなって息苦しい)、不整脈(ひどいと突然意識がなくなったり、心臓が止まったりします)、筋肉痛・筋力低下、肝機能障害(自覚症状はありませんが、血液検査などで分かります)などです。しかし、風邪などの体調不良でぐったりしているのか、病気の症状があらわれているのかを判断する必要はありません。とにかく、**お子さんの様子が普段と違っていれば、上記の表にそってご対応ください。**



### ③“シックデイ“になる前に準備しておくこと

子どもはどんなに気を付けていても風邪をひくものです。「風邪をひかせないこと」ではなく、「熱が出た時、嘔吐・下痢の時、食欲がなく食べられない時にはすぐに受診すること」が大切です。シックデイに落ち着いて対応するために、前もって準備しておきましょう。

#### ● 紹介状を持ち歩く

帰省や外出のときなど、いつ、どこで体調を崩しても受診できるように、主治医に紹介状を書いてもらい、外出時は持ち歩くようにしましょう。

#### ● 救急対応できる病院を知っておく

出来れば24時間対応で入院が可能な自宅に近い病院を紹介してもらい、予防接種などの機会を作って、救急対応が必要になる前に受診しておくことをお勧めします。病院の地域連携センターなどの窓口から紹介先の病院へ連絡し、受診の予約ができる場合もあります。また、旅行や帰省時には救急病院を調べておきましょう。

#### ● 使用してはいけない薬を理解する

お薬手帳を準備し、「ピボキシル基を有する抗菌剤は使用できない」と明記しておき、受診のときとお薬を受け取る時に、医師・薬剤師に必ず伝えてください。セフトレン・ピボキシル、セフカペン・ピボキシル、セフテラム・ピボキシル、デビペナム・ピボキシルなどが該当します。

#### ● すぐに受診できるような準備をしておきましょう

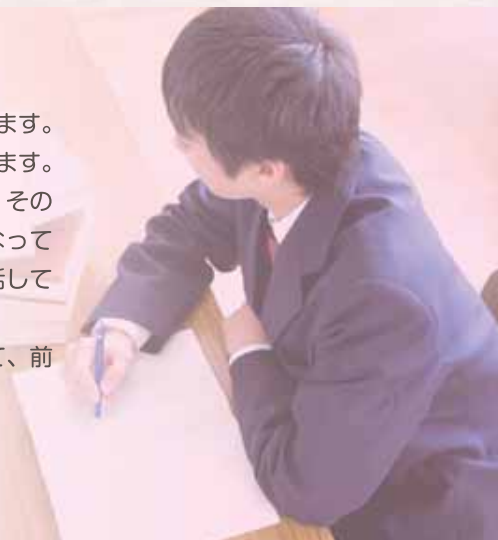
体調の悪い子どもの対応をしながら準備をするのは大変です。保険証、紹介状、お薬手帳、母子手帳、着替え、タオル、必要な方はミルクや哺乳瓶などをまとめておくと、すぐ受診できます。

## 患者の声 (中学2年 男子)

僕は今、中学2年生です。部活は、ジャズバンド部でトランペットを吹いています。激しい運動をするとしんどくなるので文化部にしました。学校生活は楽しんでいます。

小さい頃はインフルエンザなどにかかったとき、入院したりして大変でした。その時は、すぐ病院へ行って点滴をしていたのを覚えています。でも、体が大きくなっていくにつれて、かかりにくくなったりもしました。病気のことも周りの友達に話して理解してもらっています。

心配な事は定期検診で先生に話しています。病気のことは、個性の一つとして、前向きに考えています。





### 3 もっと知りたいご家族の方へ

#### ♥ひだまりたんぽぽ

CPT2欠損症を含む脂肪酸代謝異常症、有機酸代謝異常症と診断されたお子さんやご家族の集まりです。同じ疾患で悩む患者、患者家族などと相談することができます。日常生活の困りごとや工夫を共有できる同じ疾患の友達ができることは何よりはげみになるかと思います。

→ <http://hidamari-tanpopo.main.jp>

#### ♥国立成育医療研究センター マスクリーニング研究室

病気に関する更に詳しい情報を掲載しています。例えば、離乳食や学童期になった際に注意する点や、この病気のFAQなどもご覧になれます。

→ <https://www.ncchd.go.jp/scholar/research/section/screening/>



上記のアドレス（左記QRコード）のページ上部にある「オリジナルWebサイトはこちら」から「新生児マススクリーニングとは…」のページに行き、「新生児マススクリーニングと先天代謝異常症の参考資料&リンク集」からFAQが参照できます。

#### ♥「JaSMIn (ジャスミン)」

先天代謝異常症患者登録制度です。患者さん、あるいはご家族が自ら登録して頂くもので、最新の治療内容や取り組みなどの情報や、患者会の情報などがメールマガジンで届きます。

→ <https://www.jasmin-mcbank.com/>

#### ♥タンデムマス・スクリーニング普及協会

新生児のスクリーニング検査とその検査でわかる病気の概要を知ることができます。「有機酸・脂肪酸代謝異常症って何？」という一般向けガイドブックも掲載しています。

→ <https://tandem-ms.or.jp/>

#### ♥小児慢性特定疾病情報センター

小児慢性特定疾病の患者さんの治療・療養生活の改善等に役立つさまざまな情報を提供しています。病気や治療の概要などの情報も掲載しています。

→ [https://www.shouman.jp/disease/details/08\\_03\\_042/](https://www.shouman.jp/disease/details/08_03_042/)

分担研究課題名：脂肪酸代謝異常症の診断情報の集約に関する研究

分担研究者：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)

## MCAD 欠損症・VLCAD 欠損症の臨床経過に関するアンケート調査

研究協力者：佐倉 文祥 (広島大学大学院医系科学研究科小児科学・大学院生)

### 研究要旨

MCAD 欠損症および VLCAD 欠損症は代表的な脂質代謝異常で、タンデムマス法による新生児マススクリーニングが導入されて以降症例数は急増している。酵素活性測定法や遺伝子解析による診断法は確立されているが、その症例の臨床経過を追跡する体制は整っておらず中長期的な予後は不明である。本研究により、新生児マススクリーニングで発見された症例の予後は良好であることが明らかとなった。さらに、酵素活性値や遺伝子型との相関を検討することにより急性症状の発症リスクも推測できた。今後もより良質な医療管理を提供するために、継続的な追跡体制の構築が必要である。

研究協力者氏名

原 圭一

国立病院機構呉医療センター小児科・医長  
(臨床研究部先天代謝異常研究室・室長)

香川 礼子

広島大学病院小児科・医科診療医

宇都宮 朱里

広島大学大学院医系科学研究科  
小児科学・大学院生

### A. 研究目的

中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症 (以下;MCAD欠損症) および極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症 (以下; VLCAD欠損症) は代表的な脂質代謝異常症で、その酵素活性の低下により、グルコース枯渇時に代替エネルギー源としての脂肪酸を利用できないことが主病態である。主として乳幼児期に低血糖として発症するが重症例では急性脳症や突然死として発症する場合もあり、急性症状の後遺症として精神発達遅滞を残す場合もある。長時間の空腹を避けること

や、体調不良時のブドウ糖輸液などを行うことでこれら急性症状の発症を予防すれば予後良好な疾患である。1997年にタンデムマス法による新生児マススクリーニング試験研究が開始されて以降その症例数は急増している。本研究班員は酵素活性測定法あるいは遺伝子解析により確定診断を行ってきたが、診断した症例の臨床経過は不明である。本研究はMCAD欠損症およびVLCAD欠損症と確定診断した症例の中長期的予後を明らかにするためにアンケートによる予後調査を実施した。さらに、適切な医療管理を提供するために酵素活性値および遺伝子型と臨床経過の相関を明らかにし、急性発症のリスク症例について検討した。

### B. 研究方法

対象は1997年4月から2019年12月までの期間に新生児マススクリーニングを契機として診断したMCAD欠損症およびVLCAD欠損症である。対象患者の主治医宛に臨床経過に関するアンケートを送付し回答を得た。調査内容は生年月、性別、フォローアッ

ブ期間、現在の状況(生死、精神発達遅滞)、急性症状(低血糖、血清CK値上昇)の有無、予防的医療介入(急性発症予防目的の外来受診あるいは入院)の有無、治療内容である。

(倫理面への配慮)

個人情報保護のため対象症例は全て匿名化を行い、調査結果開示の際にも個人が特定可能な情報は掲載していない。研究開始の際は、広島大学疫学調査倫理審査委員会の承認を得た。インフォームド・コンセントに関してはオプトアウト形式で行った。

### C. 研究結果

両疾患ともに60%程度のアンケート回収率であった(表1)。MCAD欠損症、VLCAD欠損症における低血糖発症例はそれぞれ5例、1例で、精神発達遅滞を認めた症例はそれぞれ3例、1例であった。新生児マススクリーニングを契機に診断した症例では死亡例は認めなかった。一方、診断前に発症した症例では、MCAD欠損症の1例で原疾患の因果関係を否定できない精神発達遅滞を認め、VLCAD欠損症の1例で経過中に死亡した(データ非提示)。

急性症状の有無と遺伝子型および酵素活性値の相関に着目すると、低血糖発症の多かったMCAD欠損症において低血糖発症例は全症例でACADM遺伝子にc.449-452delCTGA変異を有していた(表2)。一方、VLCAD欠損症においては、VLCAD活性値が15%以下の症例で急性症状を発症していた(図1)。食事指導はMCAD活性値の80%、VLCAD欠損症の85%で施行され、VLCAD欠損症の2例でベザフィブラートを投与されていた。

### D. 考察

本研究により新生児マススクリーニングで発見したMCAD欠損症およびVLCAD欠損症の臨床経過が明らかになった。精神発達遅滞を計4症例で認めたが、いずれも低血糖などの急性症状を発症していない症例であり、原疾患との因果関係は不明であった。本研究における死亡例が認められなかったことは、新生児マススクリーニング

によって発症前に罹患者を発見することの重要性が再確認される結果である。

MCAD欠損症の遺伝子型においてc.449-452delCTGAは日本人に多い変異であるが、低血糖を発症した全症例で認めている。症例4、5(同胞症例)のMCAD活性値は比較的高値であるが、過去に行った検討では同変異の脂肪酸酸化能は著明に低下しており、本研究班員が行っているリンパ球破碎液による酵素活性測定法では正確な診断ができていなかった症例と考える。症例1はヘテロ変異のみ同定されているが、こちらも本研究班員が行っているSanger法によるTarget sequenceでは変異を同定できなかった症例と考える。したがって、c.449-452delCTGA変異を有する症例、あるいはMCAD活性値が10%以下の症例は急性発症リスクが高いと考える。

VLCAD欠損症の遺伝子型において、唯一の低血糖発症例はACADVL遺伝子にA180T/C607S複合ヘテロ接合性変異を有していた。C607Sは日本人では比較的多い変異であるが、酵素活性値との相関はまだ明らかとなっておらず今後の研究が望まれる。

### E. 結論

新生児マススクリーニングで発見されたMCAD欠損症、VLCAD欠損症は原疾患に起因する後遺症なく生存している事が確認できた。また、MCAD活性値が10%以下の症例やACADM遺伝子にc.449-452delCTGA変異を有する症例は急性発症の高リスク症例として、適切な発症予防を始めとした慎重な管理が推奨される。本研究はアンケート調査であり全症例を網羅できておらず、受診が途絶えたためにフォローアップ中断となった症例も少なからず存在した。今後、継続的な追跡調査が可能となる体制の構築が期待される。

### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. アンケート調査結果

	MCAD 欠損症	VLCAD 欠損症
対象症例数および アンケート回収率	47/75 (63%)	50/84 (60%)
フォローアップ期間中央値 (範囲)	40.5 カ月 (0~135 カ月)	29.5 カ月 (0~168 カ月)
予防的医療介入	25 (53%)	28 (56%)
CK 値上昇 (低血糖は伴わない)	1 (2%)	6 (12%)
低血糖	5 (10%)	1 (2%)
精神発達遅滞	3 (6%)	1 (2%)
死亡例	0	0

表 2. MCAD 欠損症低血糖発症例における ACADM 変異と MCAD 酵素活性値

症例	Allele 1	Allele 2	MCAD 活性値 (%)
1	c.449-452delCTGA / T150Rfs	WT	0.00
2	c.449-452delCTGA / T150Rfs	c.449-452delCTGA / T150Rfs	1.57
3	c.157C>T / R53C	c.449-452delCTGA / T150Rfs	10.01
4	c.449-452delCTGA / T150Rfs	c.757G>A / E253K	26.70
5	c.449-452delCTGA / T150Rfs	c.757G>A / E253K	33.3

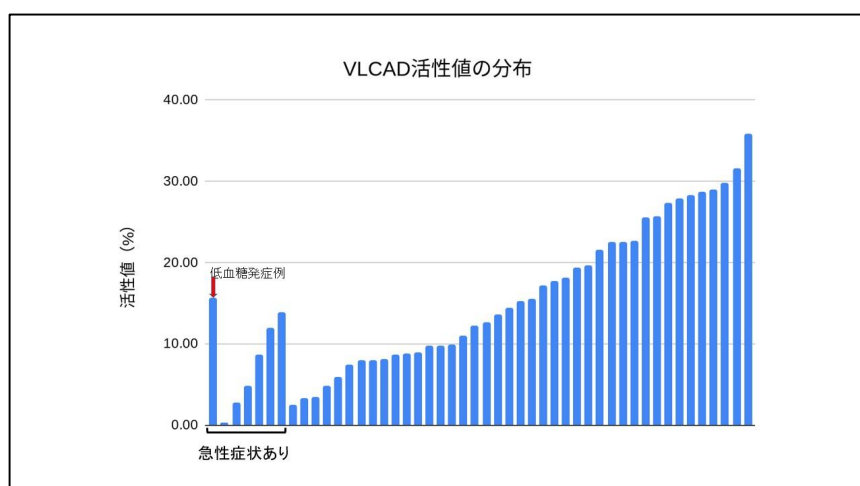


図 1. VLCAD 活性値の分布

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

分担研究課題名：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

分担研究者： 小林 弘典 (島根大学医学部小児科 助教)

研究要旨:本研究では2014年度から2016年度の3年間に登録した184例のTMS発見患者を継続追跡することでTMSの効果や疾患毎、スクリーニングシステムとしての課題等を検討しており、今年度で最長6年目となった。2019年度は昨年度までに受診継続中である148例を対象として調査票を送付した。2020年3月末時点での回収は106例(71.6%)のであった。今年度の調査では新たな死亡例の報告はなく、累計6症例のままであった。フォロー途絶例はこれまでの13例に加えて新たに3例が追加された。TMSで発見される軽症例、未発症例は患者家族や主治医にとっても発症時の状況をイメージする事が難しく、定期的な受診や検査の動機を維持する事が難しい事が示唆された。発達状況の調査では、累計21例の発達遅滞を指摘された例があった。患者を継続的に追跡することで、神経学的な合併症の程度やそれらの経時的推移、メチルマロン酸血症などの発達遅滞を合併しやすい疾患の存在が明らかになった。

全国の患者をあわせて追跡を行うことで、発見患者の生命予後や神経学的予後、フォローアップや現状のガイドライン等における課題などを詳細に検討する事が可能である。これらの情報は自治体における事業評価や改善としても有用である。今後、NBSのシステムの一部として全自治体に共通の患者登録・追跡プラットフォームの整備が望まれる。

研究協力者氏名

大澤好充 (島根大学医学部小児科・医員)  
山田健治 (島根大学医学部小児科・助教)  
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患者頻度は、全体としては約9千出生に1人である。しかし個々にみると、ほとんどの対象疾患は数十万出生に1人の頻度であり、いずれも超稀少疾患といえる。この様な稀少疾患については、より大きな母集団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、および新生児マススクリーニング導入による臨床的、医療経済的效果を検討する事が好ましい。しかし、現

状では新生児マススクリーニング事業の実施主体が各自治体であることも理由の一つとして、発見患者の正確な数の把握や、予後等についての継続的な追跡体制は十分ではない。先行する研究(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、各自治体における個人情報保護条例のために、患者登録や追跡は悉皆性を保ちながら行うことが困難である事が明らかになった。一方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、フォロー途絶となった例を除いた 148 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、研究班事務局に対して匿名化された患者情報の提供を依頼した。調査表は 2019 年 12 月に発送し、2020 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。

## C. 研究結果

### 調査票の回収状況について

本年度は 148 例に対する調査に対して 106 例（71.6%）の回収率であった。今年度の調査では新たな死亡例の報告はなく、これまでの累計 6 症例のままであった。

### フォロー途絶例について

フォロー途絶例はこれまでの 13 例に加えて、3 例が加わり累計 16 例となった。3 例の内訳は、CPT-1 欠損症 1 例、MCAD 欠損症 1 例が患者（家族）による受診途絶、プロピオン酸血症 1 例については診断後 6 年になり無症状であるため主治医判断によるフォロー終了であった。

発達状況の経時的変化について

診断後 2 年目以降の調査で正常以外の回答があった 21 例について、4 年から 6 年の観察期間における発達状況の推移を表に示す。疾患別にはメチルマロン酸血症 (MMA) が 6 例で最多、次いでグルタル酸血症 I 型 (GA1) が 3 例、MCAD 欠損症 2 例、メチルクロトニルグリシン尿症 (3-MCC) 2 例、以降のメープルシロップ尿症、シトルリン血症 1 型、フェニルケトン尿症、アルギニノコハク酸尿症、シトリン欠損症、プロピオン酸血症、CPT-2 欠損症、グルタル酸血症 2 型は何れも 1 例ずつであった。当初正常だと考えられたにも関わらず、その後に変化した症例が 6 例あった。このうちの MCAD 欠損症例については、先に述べたフォロー途絶例であり、診断後 3 年目における発達が境界域と判定されていたがその後の受診が得られていなかった。

## D. 考察

本研究における追跡期間は 4 年から 6 年間となった。調査票の回収率は 2018 年度が 86.3% であったのに対して、2019 年度は 71.6% と例年よりも低回収率であった。これはコロナ禍の影響で例年 3 月に行っている調査票の再送付等を行わなかった事にも起因していると推測される。今後、時期を改めて回収率を高める予定である。本年度の調査では死亡歴の追加はなかった。これまでの追跡における死亡例の最年長例は 3 歳 9 か月の TFP 欠損症例である。NBS 対象疾患の多くは学童期以降の死亡リスクが少なくなると考えられているが、引き続き注意深い観察が必要である。

追跡期間が長くなるにつれてフォローが途絶する症例が増えている。このうち特にプロピオン酸血症は合計 5 例が追跡不能になっている。調査票から得られる治療内容等から 5 例ともが最軽症型と定義される病型と推測される。2019 年に改訂されたプロピオン酸血症の診療ガイドラインにおいてもこの様な病型における長期の心筋症や大脳基底核病変の発症リスクが定まっていな事も記載されている。一方、無症状かつ場合によっては無治療である期間が長くな



るにつれて医師・患者家族の両者にとって定期受診の必要性が感じられにくくなる場合も推測される。この様な最軽症例はプロピオン酸血症のみならず、MCAD欠損症や VLCAD欠損症などの脂肪酸代謝異常症についてもその存在が指摘されている。最軽症例の予後は追跡調査でしか得る事は出来ないため、引き続き丁寧な説明と注意深い観察が必要である。

発達状況の経時的変化からは、NBSでは患者を継続的に追跡していくことで、神経学的な合併症の程度やそれらの経時的な推移を把握できる事が示された。その内訳は、当初正常と判断されていたにも関わらず時間とともに顕在化する例、逆に改善する例など様々であった。疾患毎に注目するとメチルマロン酸血症の神経学的予後には課題があることが示された。これは海外でも指摘されている点である。また、GA1やMCAD欠損症における発達遅滞例が複数名認められた。これらの疾患は海外からの報告ではTMSで非常に良好な神経学的予後を得られると報告がある。本研究からは発達遅滞の詳細を調査することは出来ないが、TMS対象疾患に関するガイドラインが整備されて治療体制が整理された最近の患者集団についてどの様な神経学的予後を達成出来ているかは検討が望まれる。本研究の母集団は、今後就学年齢を迎える。就学に際しては自閉スペクトラム障害や注意欠陥多動性障害などの発達障がいも顕在化してくる時期でもあり、今後の推移に注目する必要がある。

本研究ではタンデムマススクリーニングがわが国で始まった初期の3年間を患者登録期間として、その集団を前方視的に追跡調査している。ここまで最長6年の追跡期間となったが、この期間中に2015年、2019年と2回の診療ガイドラインの改訂があった。これらのガイドライン改訂による予後の評価などは、より最近に出生した児の集団を対象とした追跡研究を行う必要がある。そのため、全自治体に共通の患者登録・追跡プラットフォームの構築が必要である。

## E. 結論

全国の患者をあわせて追跡を行うことで、発見患者の生命予後や神経学的予後、フォローアップや現状のガイドライン等における課題なども明らかにすることが出来る。これらの情報は自治体における事業評価や改善ととても有用である。今後、NBSのシステムの一つとして全自治体に共通の患者登録・追跡プラットフォームの整備が望まれる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yamada K, Matsubara K, Matsubara, Watanabe A, Kawakami S, Ochi F, Kuwabara K, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T. Clinical course in a patient with myopathic VLCAD deficiency during pregnancy with an affected baby. JIMD Reports. 49(1)17-20, 2019
- 2) Ishige M, Fuchigami T, Furukawa M, Kobayashi H, Fujiki R, Ogawa E, Ishige N, Sasai H, Fukao T, Hashimoto K, Inamo Y, Morioka I. Primary carnitine deficiency with severe acute hepatitis following rotavirus gastroenteritis. Journal of Infection Chemotherapy. 25(11)913-916, 2019
- 3) Yamada K, Osawa Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T. Serum C14:1/C12:1 ratio is a useful marker for differentiating affected patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency from heterozygous carriers. Mol Genet Metab Rep. 21 100535, 2019
- 4) 小林弘典. 新生児マススクリーニングの異常—精密検査をすすめるうえで知っておくべきこと—. 小児科臨床 72, 1085-1089, 2019
- 5) 小林弘典, 大澤好充. 質量分析を用いた新生児マススクリーニング. 臨床検査 64(3)280-285, 2020

- 6) Oguni T, Tomatsu S, Tanaka M, Orii K, Fukao T, Watanabe J, Fukuda S, Notsu Y, Vu DC, Can TBN, Nagai A, Yamaguchi S, Taketani T, Gelb MH, Kobayashi H. Validation of Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry-Based 5-Plex Assay for Mucopolysaccharidoses. *Int J Mol Sci.* 21(6), 2020
- 7) Langan TJ, Jalal K, Barczykowski AL, Carter RL, Stapleton M, Orii K, Fukao T, Kobayashi H, Yamaguchi S, Tomatsu S. Development of a newborn screening tool for mucopolysaccharidosis type I based on bivariate normal limits: Using glycosaminoglycan and alpha-L-iduronidase determinations on dried blood spots to predict symptoms. *JIMD Rep.* 52(1)23-42, 2020
2. 学会発表
- 1) 小林弘典, 福士勝, 山田健治, 長谷川有紀, 大澤好充, 山口清次, 竹谷健: オロト酸測定を追加したOTC欠損症のタンデムマス・スクリーニングパイロット研究. 第122回日本小児科学会学術集会 金沢, 2019年4月(2019.4.19-21 会頭 谷内江昭宏)
- 2) 山口清次: 早く見つけて生涯予防: マスクリーニングの拡大に向けて. 第122回日本小児科学会学術集会 金沢, 2019年4月(2019.4.19-21 会頭 谷内江昭宏)
- 3) 三浦真理子, 福井香織, 田代恭子, 渡邊順子, 山下裕史朗. 当院を受診し診断に至ったシトリン欠損症 25 例の診断契機に関する検討. 第122回日本小児科学会学術集会 2019.4.19-21 (金沢)
- 4) 山田健治, 大澤好充, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健. VLCAD 欠損症の診断指標の検討: ろ紙血および血清の C14:1、C14:1/C2 比、C14:1/C12:1 比、C14:1/C16 比の比較. 第61回日本先天代謝異常学会総会. 秋田, 2019年10月(2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 5) 山口清次, 柴田直昭, 長谷川有紀, 小林弘典, 山田健治, 大澤好充, 福田誠司, 竹谷健: タンデムマス・スクリーニング対象疾患のアジア諸国における多様性. 第61回日本先天代謝異常学会総会. 秋田, 2019年10月(2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 6) 笹井英雄, 中島葉子, 伊藤哲哉, 小林弘典, 長谷川有紀, 小林正久, 但馬剛, 中村公俊, 濱崎考史, 深尾敏幸: 新生児マスキューニング対象先天代謝異常症に対する遺伝子パネル解析の5年間のまとめ. 第61回日本先天代謝異常学会総会, 秋田, 2019年10月(2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 7) 大澤好充, 小林弘典, 原圭一, 山田健治, 長谷川有紀, 相崎潤子, 重松陽介, 但馬剛, 山口清次, 竹谷健: タンデムマス・スクリーニング導入前後におけるVLCAD欠損症患者の遺伝子型に関する検討. 第61回日本先天代謝異常学会総会, 秋田, 2019年10月(2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 8) 小林弘典, 大澤好充, 原圭一, 山田健治, 長谷川有紀, 相崎潤子, 重松陽介, 但馬剛, 山口清次, 竹谷健: VLCAD 欠損症患者の遺伝子型はタンデムマス・スクリーニング導入前後で変化している. 第46回日本マスキューニング学会. 沖縄, 2019年11月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 9) 大澤好充, 小林弘典, 野津吉友, 大國翼, 山田健治, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: 検量線を用いた新しい血清アシルカルニチン分析法によるNBS精密検査での脂肪酸代謝異常症の基準値に関する検討. 第46回日本マスキューニング学会. 沖縄, 2019年11月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 10) 小野貴子, 山本若葉, 松澤悠, 竹内浩一, 戸塚実, 福士勝, 但馬剛, 小林弘典: 長野県におけるオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症パイロットスクリーニングの実施状況. 第46回日本マスキューニング学会. 沖縄, 2019年11月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 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

出生年度		2年目	3年目	4年目	5年目	6年目
2014	フェニルケトン尿症(PKU)	正常	未返信	境界域	境界域	未返信
	アルギニノコハク酸尿症(ASA)	正常	境界域	軽度	境界域	境界域
	シトルリン血症 I 型(CIT-1)	境界域	境界域	正常	未返信	未返信
	メチルクロトニルグリシン尿症(3-MCC)	中等度	重度	重度	重度	重度
	グルタル酸血症 I 型(GA1)	正常	境界域	正常	未返信	正常
	グルタル酸血症 I 型(GA1)	不明	中等度	中等度	境界域	正常
	メチルマロン酸血症(MMA)	境界域	軽度	境界域	軽度	未返信
	メチルマロン酸血症(MMA)	境界域	境界域	軽度	軽度	未返信
	メチルマロン酸血症(MMA)	不明	中等度	中等度	中等度	中等度
	メチルマロン酸血症(MMA)	中等度	中等度	中等度	中等度	中等度
2015	MCAD欠損症(MCAD)	正常	境界域	フォロー途絶	フォロー途絶	フォロー途絶
	シトリン欠損症(CTRN)	境界域	正常	正常	未返信	※
	メチルクロトニルグリシン尿症(3-MCC)	境界域	軽度	重度	軽度	※
	グルタル酸血症 I 型(GA1)	中等度	重度	重度	未返信	※
	メチルマロン酸血症(MMA)	正常	軽度	境界域	境界域	※
	プロピオン酸血症(PA)	正常	境界域	正常	正常	※
	MCAD欠損症(MCAD)	未評価	軽度	軽度	軽度	※
	CPT-II欠損症(CPT2)	境界域	軽度	軽度	未返信	※
2016	メーブルシロップ尿症(MSUD)	重度	未返信	未返信	※	※
	グルタル酸血症 II 型(GA2)	重度	重度	重度	※	※
	メチルマロン酸血症(MMA)	中等度	死亡		※	※
表. 発達遅滞例の経時的変化						
※は調査対象年次に達していないことを示す						

分担研究課題名：新生児スクリーニングの全国ネットワーク化に関する研究

分担研究者： 山口 清次 (島根大学医学部医学科 特任教授)

研究要旨

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

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

研究協力者

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

の在り方について、自治体担当者と中核医師を対象にアンケート調査をした。

B. 研究方法

A. 研究目的

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

1) 自治体担当者へのアンケート

自治体担当者 (47 都道府県) を対象にアンケート調査した。

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

2) 中核医師へのアンケート調査

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

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

(倫理面への配慮)

島根大学医の倫理委員会の承認(2015年10月:20150716-1):TMSスクリーニングで発見される患者の臨床経過、生化学的評価の検討

### C. 研究結果

#### 1) 全国自治体の連絡協議会の設置状況

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

表1. 連絡協議会の2018年度の開催状況

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

#### 2) 各自治体の中核医師指定状況

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

表2. 都道府県の中核医師指定状況

指定している	41
指定(正式ではない)	5
なし	1

#### 3) TMSスクリーニングの発見患者数

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

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

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

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

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

#### 4) 各自治体の患者予後把握状況

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

表4. 発見された患者の自治体レベルでの経過把握状況

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

表5. 成人後の予後把握状況

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

#### 5) 2016年出生の患者の追跡調査

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

亡1例であった。

#### 6) 全国ネットワーク会議の在り方の調査

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

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

表7. 会議の規模

現状でよい（今年度59名参加）	15
もう少し拡大（100名くらい）	15

表8. 会議の時間

現状でよい（半日）	25
1日（午前と午後）	4

表9. 会議の意義について

参考になることが多かった	26
あまり目新しくない	1

表10. 今後の要望

（取り上げてほしいテーマ等）

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

表 6. 2016年度に発見された患者の追跡結果（3才時点）

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

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

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

#### D. 考察

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

とも明らかになった。

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

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

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

## E. 結論

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

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

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

### 2. 学会発表

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

本小児科学会モーニングセミナー、金沢、2019(4月19~21日)

- 2) Yamaguchi S, Shibata N, Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Ohsawa Y, Fukuda S, Taketani T: Diversity of disease spectrum of the MS/MS screening targets in Asia. 第61回先天代謝異常学会アジアセッション。秋田、2019(10月24~26日)
- 3) 山口清次:新生児マススクリーニングのこれまでとこれから. 第46回日本マススクリーニング学会特別講演. 那覇、2019(11月21~22日)
- 4) Yamaguchi S: Newborn Screening Support System of Japan: Role of the Government and Japanese Society of Neonatal Screening (JSNS). 5th Korean Congress of Neonatal Screening, Seoul, 2019 (April 5-6)
- 5) Yamaguchi S: Global trend of neonatal screening (NBS) for metabolic disorders. 1st Mongolian Congress of Neonatal Screening, Ulaanbaatar, 2019 (May 10-11)
- 6) Yamaguchi S: Diversity in disease spectrum of organic acidemia and fatty acid oxidation defect in ASIA. Pediatric Scientific Conference of National Children's Hospital, Hanoi, 2019 (July 11-12)
- 7) Yamaguchi S: Fatty Acid Oxidation Disorder: Changes of clinical presentation with age. The Life Course of Inherited Metabolic Disease, Hong Kong, 2019 (November 7-9)

## G. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
特になし



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

分担研究課題名：FT<sub>4</sub>スクリーニング検査のカットオフ値の設定に関する検討

分担研究者： 沼倉 周彦 (山形大学医学部附属病院 小児科 講師)

研究要旨

先天性中枢性甲状腺機能低下症の新生児マススクリーニングの指標にはFT<sub>4</sub>が用いられるが偽陽性が多い。山形県のデータを用いカットオフ値の変更が偽陽性者数へ与える影響を検討した。現行のカットオフ値 1.0 ng/dL から、出生体重 2,500g 以上では 0.8 ng/dL、2,500g 未満では 0.7 ng/dL に変更した場合に最も疑陽性者数が低下した。

研究協力者氏名 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

先天性中枢性甲状腺機能低下症 (CCH) の新生児マススクリーニング (NBS) の指標には遊離サイロキシシン (FT<sub>4</sub>) が用いられるが偽陽性が多い。カットオフ値の変更が偽陽性者数へ与える影響を検討する。

B. 研究方法

山形県における 2014 年 4 月～2018 年 3 月の NBS のデータを用い、出生体重、低出生体重児数、在胎週数、FT<sub>4</sub>値、CCH 診断数について集計した。出生体重別に層別化し、FT<sub>4</sub>カットオフ値を 0.6～1.0 ng/dL に設定し、診断名の情報よりそれぞれ感度、特異度、偽陽性、偽陰性、陽性的中率、陰性的中率を算出した。偽陰性者が発生しない範囲で FT<sub>4</sub> カットオフ値を変更させた場合に変化する偽陽性者数について検討した。

(倫理面への配慮)

匿名加工された情報の提供を受けた。

C. 研究結果

35,060人を対象集団とした。出生時体重の平均値は3,024±431g、低出生体重児は8.6%、

在胎週数の平均値は39±2週、FT<sub>4</sub>値は1.89±0.41 ng/dL、CCHの診断は3名 (0.01%)であった。現行のカットオフ値は出生体重にかかわらず1.0 ng/dLで、偽陽性者数は394名であった。偽陽性者数を最も減少させるカットオフ値は、出生体重2,500g以上では0.8 ng/dL、2,500g未満では0.7 ng/dLであり、偽陽性者数は106名となる。

D. 考察

本研究の限界は、NBS で発見されなかった偽陰性患者が存在する可能性である。山形県外の対象に新たなカットオフ値を適用することに関しては、検査キットの差異等により、特に偽陰性患者の発生に注意を要する。

E. 結論

偽陽性者数を最も減少させる可能性があるのは、出生体重 2,500g でカットオフ値を変更することである。

F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得, 2. 実用新案登録, 3. その他  
いずれもなし

分担研究課題名：  
ナショナルデータベースを利用した対象疾患の罹患数・罹患率の検討

研究分担者 西野 善一 金沢医科大学医学部公衆衛生学講座教授  
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

研究要旨

新生児マススクリーニングのモニタリングにおけるレセプト情報利用の可能性を検討する一環として、レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)に含まれている2010年4月から2018年3月までに出生した児の情報を用いてタンデムマス一次対象疾患の罹患数、罹患率を算出した。その際の対象疾患の定義は各疾患の傷病名を3回以上有する者とした。全国の年平均罹患数はフェニルケトン尿症が最も多く47.6、続いてプロピオン酸血症28.9、メチルマロン酸血症21.8の順であり、その他の疾患の罹患数は年平均10例未満であり罹患率は1:100,000を下回った。レセプト情報は新生児マススクリーニング対象者の転帰を把握する際の有用な情報源になると考えられるが、症例を特定する際に用いる定義を偽陽性、偽陰性が可能な限り少なくするように設定することが課題であり今後の検討が必要である。

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

検診の利益と不利益を明らかにするためには、検診対象者について疾患の罹患と死亡を含む転帰が漏れなく把握できる体制が求められる。その方法として高い悉皆性を持つレセプト情報を活用することが考えられる。

本研究では新生児マススクリーニングのモニタリングにおけるレセプト情報利用の可能性を検討する一環として、レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)を利用してタンデムマス一次対象疾患について症例を特定した上で罹患数、罹患率の算出を行った。

B. 研究方法

NDBに含まれている2010年4月から2018年3月までに出生した児の情報を用いた。対象疾患の定義は各疾患の傷病名(表1を参照)を3回以上有する者とし、傷病名2回以下の者については初回検査および再検査によって傷病名が発生する

可能性があることから除外した。疾患の罹患日(初回の疾患保有月)は当該患者の生年月とし、各年度の罹患数を人口動態統計から得られた出生数で除して同年度の罹患率を算出した。得られた罹患数、罹患率を同期間における厚生労働省の先天性代謝異常等検査実施状況<sup>1-3</sup>の発見患者数、罹患率と比較した。その際に同実施状況にはタンデムマスの導入により新生児マススクリーニングの対象となった疾患については2010年度以前の発見患者数の数値が集計されていないため2011-2017年度の発見患者数を用いた。また、一次対象疾患のうち罹患数が多いフェニルケトン尿症とプロピオン酸血症については2010年度から2017年度までの罹患率の推移を検討した。  
(倫理面への配慮)

本研究は研究代表者が所属する国立成育医療研究センター倫理審査委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

表2に集計結果を示す。2010-2017年度を対象期間として算出した一次対象疾患の全国における年平均罹患数は、フェニルケトン尿症が最も多

く 47.6、続いてプロピオン酸血症 28.9、メチルマロン酸血症 21.8 の順であり、これらの疾患の罹患率はそれぞれ、1:21,317、1:35,160、1:46,677 となった。その他の疾患の罹患数は年平均 10 例未満であり罹患率は 1:100,000 を下回った。

先天性代謝異常等検査実施状況より算出された罹患率と今回の結果を比較すると、全般に NDB から算出された罹患率が高く、ホモシスチン尿症、メープルシロップ尿症、アルギニノコハク酸尿症で 3 倍以上であり、フェニルケトン尿症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症は 2 倍を超える。一方で VLCAD 欠損症、MCAD 欠損症はほぼ同様の罹患率であり、シトルリン血症 I 型は NDB から得られた罹患率は先天性代謝異常等検査実施状況から得た値の約 2 分の 1 である。

図 1 にフェニルケトン尿症およびプロピオン酸血症の罹患率の推移を示す。フェニルケトン尿症の罹患率は 2017 年度で前年度までと比較し低下していた。プロピオン酸血症の罹患率は 2010 年度の罹患率がそれ以降に比べて高く、フェニルケトン尿症と同様に 2017 年度の罹患率が前年までと比べて低下していた。

#### D. 考察

今回、NDB を用いて計算されたタンデムマス一次対象疾患の罹患率は全般に厚生労働省の先天性代謝異常等検査実施状況の集計値より高くなった。その理由として、NDB にはスクリーニング以外で発見された症例を含むことや先天性代謝異常等検査実施状況の把握漏れの可能性が考えられる。また、NDB に基づく集計において傷病名コードから症例を定義したことによる過大評価の影響についても考慮する必要がある。特にプロピオン酸血症とメチルマロン酸血症は治療に用いられるレボカルニチン製剤の適応が 2011 年 2 月まで「プロピオン酸血症およびメチルマロン酸血症におけるレボカルニチン欠乏の改善」として販売されており、学会等の要望により「カルニチン欠乏症」への適応へと変更されたのは 2011 年 3 月であるため、いわゆる「保険病名」の症例がこの期間までに含まれている可能性が特に高い。実際に、2010 年度におけるプロピオン酸血症とメチルマロン酸血症の罹患数は他年よりも多く、同年度のプロピオン酸血症の罹患率は図 1 に示すようにこれ以降よりも顕著に高くなっており「保険病名」の影響が考えられる。

一方で、NDB に基づく集計では傷病名コードを 3 回以上有する者を対象疾患の罹患者として定

義したため、生後 2 ヶ月以内に死亡した急性期の症例は含まれない。NDB から算出したシトルリン血症 I 型の罹患率が先天性代謝異常等検査実施状況に基づく罹患率を大きく下回るの、生後 2 ヶ月以内に死亡した重症例が含まれていないことによる過小評価による可能性がある。また、NDB による集計では対象期間の末期である 2017 年度後半に出生した児は一次対象疾患に罹患していても定義を満たしていないために集計に含まれていない可能性があり過少評価につながっている。図 1 で示すフェニルケトン尿症とプロピオン酸血症の 2017 年度における罹患率の低下は本研究で使用した疾患の定義によるものと考えられる。

疾患の定義についてはアミノ酸分析、遺伝子検査の有無、エルカルチン等の薬剤使用の有無を用いることについても検討を行ったが、レセプトが記録されていない患者が多く過小評価となる可能性があったため本研究では使用しなかった。

#### E. 結論

本研究では NDB におけるタンデムマス一次対象疾患の罹患者を特定した上で、各疾患の罹患数、罹患率を算出した。レセプト情報は新生児マススクリーニング対象者の転帰を把握する際の有用な情報源になると考えられるが、症例を特定する際に用いる定義を偽陽性、偽陰性が可能な限り少なくするように設定することが課題であり、今後の検討が必要である。

#### 文献

1. 厚生労働省子ども家庭局母子保健課. 先天性代謝異常等検査実施状況 (平成 29 年度). 特殊ミルク情報 2018; 54: 67-70.
2. 厚生労働省子ども家庭局母子保健課. 先天性代謝異常等検査実施状況 (平成 28 年度). 特殊ミルク情報 2017; 53: 45-48.
3. 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課. 先天性代謝異常等検査実施状況 (平成 27 年度). 特殊ミルク情報 2016; 52: 82-85.

#### F. 研究発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 対象疾患の定義に用いた傷病名

疾患名	傷病名 (傷病名コード)
フェニルケトン尿症	古典的フェニルケトン尿症 (8833852)、BH4反応性高フェニルアラニン血症 (8845515)、高フェニルアラニン血症 (2701002)、フェニルケトン尿症 (8839619)
メープルシロップ尿症	メープルシロップ尿症 (2703002)
ホモシスチン尿症	ホモシスチン尿症 (2704002)
シトルリン血症 I 型	シトルリン血症 (8844977)、シトルリン血症 I 型 (8848540)
アルギニノコハク酸尿症	アルギニノコハク酸尿症 (8830329)
メチルマロン酸血症	ビタミンB12反応型メチルマロン酸血症 (8847252)、メチルマロン酸血症 (8840544)
プロピオン酸血症	プロピオン酸血症 (8839924)
イソ吉草酸血症	イソ吉草酸血症 (8830486)
メチルクロトニルグリシン尿症	メチルクロトニルグリシン尿症 (8847259)
ヒドロキシメチルグルタル酸血症	HMG血症 (8847147)
複合カルボキシラーゼ欠損症	複合カルボキシラーゼ欠損症 (8848662)
グルタル酸血症 I 型	グルタル酸血症 I 型 (8847169)
MCAD 欠損症	MCAD欠損症 (8847150)
VLCAD 欠損症	VLCAD欠損症 (8847154)
三頭酵素欠損症	三頭酵素欠損症 (8849309)
CPT-1 欠損症	CPT1欠損症 (8847145)
CPT-2 欠損症	CPT2欠損症 (8847146)

図 1. フェニルケトン尿症およびプロピオン酸血症の罹患率の推移

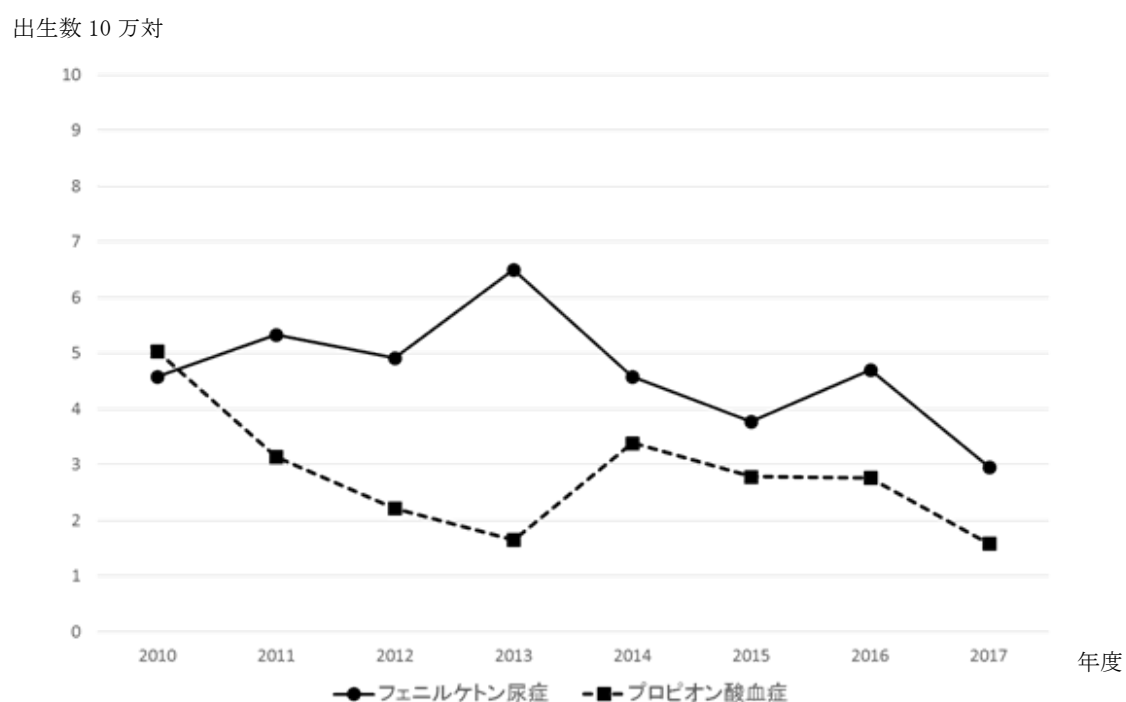


表2. 対象疾患の罹患数および罹患率

疾患名	2010-2017 罹患数合計 (年平均)	罹患率	先天性代謝異常等検査実施状況			罹患 率比
			対象年度	数	罹患率	
フェニルケトン尿症	381 (47.6)	1:21,317	2010-2017	149	1:54,509	2.56
プロピオン酸血症	231 (28.9)	1:35,160	2011-2017	108	1:65,283	1.86
メチルマロン酸血症	174 (21.8)	1:46,677	2011-2017	52	1:135,588	2.90
VLCAD 欠損症	78 (9.8)	1:104,127	2011-2017	69	1:102,182	0.98
ホモシスチン尿症	61 (7.6)	1:133,146	2010-2017	19	1:427,467	3.21
MCAD 欠損症	58 (7.3)	1:140,032	2011-2017	46	1:153,273	1.09
メープルシロップ尿症	58 (7.3)	1:140,032	2010-2017	16	1:507,617	3.63
メチルクロトニルグリシン尿症	45 (5.6)	1:180,486	2011-2017	21	1:335,742	1.86
グルタル酸血症 I 型	21 (2.6)	1:386,756	2011-2017	12	1:587,548	1.52
CPT-2 欠損症	19 (2.4)	1:427,467	2017	0	—	—
イソ吉草酸血症	16 (2.0)	1:507,617	2011-2017	5	1:1,410,115	2.78
アルギニノコハク酸尿症	13 (1.6)	1:624,760	2011-2017	3	1:2,350,191	3.76
シトルリン血症 I 型	11 (1.4)	1:738,353	2011-2017	19	1:371,083	0.50
CPT -1 欠損症	11 (1.4)	1:738,353	2011-2017	7	1:1,007,225	1.36
複合カルボキシラーゼ欠損症	10 (1.3)	1:812,188	2011-2017	5	1:1,410,115	1.74
三頭酵素欠損症	10 未満	—	2011-2017	4	1:1,762,644	—
ヒドロキシメチルグルタル酸血症	10 未満	—	2011-2017	0	—	—

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

分担研究課題名：新生児マススクリーニングの費用対効果に関する研究

研究分担者： 福田 敬 (国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センター・センター長)

研究要旨

わが国の新生児マススクリーニングには複数疾患を検査対象とすることができるタンデムマス法が導入されている。本検査は都道府県や指定都市が実施主体となるため、その事業の効率性を評価することが重要である。本研究では、現行の新生児マススクリーニングであるタンデムマス法について医療経済的に評価することを目的とし、タンデムマス法は既存の検査法であるガスリー法と比較して費用対効果に優れるとの結果を得た。一方、先天性代謝異常症という希少な疾患における疫学的な情報が不足しているということも明らかになったため、今後の追加データの収集が望まれる。

研究協力者 此村 恵子

(国立保健医療科学院保健医療経済  
評価研究センター・研究員

A. 研究目的

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

本分担研究では本邦において実施されている新生児マススクリーニングのうち、多くの疾患を分析対象とすることが可能なタンデムマス法の費用効果分析を実施することを目的とした。

B. 研究方法

分析方法は中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン(以下ガイドライン)を参考に検討した[1]。なお、図表に掲載する疾患名はすべて略語で記載しており、その一覧を表1に示

した。

(倫理面への配慮)

本研究は国立成育医療研究センターの倫理審査委員会の承認を得て実施した。

(1) 分析の枠組み(図1)

分析の対象となる技術は、現在の新生児マススクリーニングとして採用されているタンデムマス法とした。比較対照技術は、タンデムマス法の導入以前に広く使用されていた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発見可能な疾患は1次対象(必ず実施するもの)となっている下記の17疾患とした：フェニルケトン尿症(フェニルケトン尿症およびBH<sub>4</sub>反応性高フェニルアラニン血症)、メープルシロップ尿症、シトルリン血症I型、アルギニノコハク酸尿症、ホモシスチン尿症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、イソ吉草酸血症、メチルクロトニルグリシン尿症、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症(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

トイルトランスフェラーゼ I (CPT-1) 欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II (CPT-2) 欠損症。フェニルケトン尿症においては、フェニルケトン尿症およびBH<sub>4</sub>反応性高フェニルアラニン血症に分けて取り扱うこととした。これは、BH<sub>4</sub>反応性高フェニルアラニン血症は高額なBH<sub>4</sub>製剤を使用するために医療費が大きく異なるためである。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疾患（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。なお新生児マススクリーニングについてはすべての出生時に実施されると仮定した。

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

対象集団は全新生児とし、すべての新生児が新生児スクリーニングを受診することとした。分析の期間については、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、生涯にわたり治療が必要な疾患であるためである。

分析手法は費用効果分析を実施することとした。費用効果分析とは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quality of life (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その間のQOLを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。

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2)。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。割引率は年率2%とし、TreeAge Pro2018を利用して分析を行った。

## (2) 分析モデル

本研究では、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疾患に罹患していなかった場合は健康児とした。タンデムマス法では17疾患のうちいずれかがありと判明した患者は、早期発見および遅い発見に一定の確率で分類されるモデルとした。一方、ガスリー法では、この検査方法で発見可能な3疾患のみが早期発見と判定される可能性があるとし、それ以外の疾患についてはすべて遅い発見として診断を受けることとした。タンデムマス法あるいはガスリー法の陽性患者は精密検査を受けることとなるが、精密検査による疾患の見逃しはないと仮定し、感度は100%として取り扱った。

タンデムマス法あるいはガスリー法で疾患ありと判定された患者は、疾患の長期的な予後をシミュレーションするためのマルコフモデルに入ることとした。17疾患の特徴を分類し、A~Eの5つのマルコフモデルを作成した (図3)。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とし、プロピオン酸血症を対象疾患とした。
- D) マルコフモデルDでは、神経系障害および心血管疾患の合併症を考慮し、対象疾患はホモシスチン尿症とした。
- 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した。

### (3) パラメータ

#### 費用データ

費用の範囲については、保健療費支払者の立場において関連があると考えられる、検査費用および医療費(入院・外来医療費)、特殊ミルク費用を含めた(表2)。

#### 検査費用

タンデムマス法1回あたり1,031円、ガスリー法1回あたり840円とした。精密検査の費用は平成30年度診療報酬点数早見表より先天性代謝異常症検査11,760円と設定した。

#### 特殊ミルク費

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(フェニルアラニン除去ミルク配合散「雪印」およびロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルク配合散「雪印」)を費用として計上することとした。薬価は薬価基準収載品目リストに記載のある10.5円/gとした。特殊ミルク費用は外来費用に含めて取り扱った。

#### 入院医療費、外来医療費

入院および外来医療費においては、レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)より、各疾患および合併症の年間医療費を算出した。

#### 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(表3)。QALYの算出には、生存年のデータおよびQOL値が必要となる。医療経済評価において利用されるQOL値は効用値とも呼ばれ、この指標は妥当性の確認されたQOLを測定するための尺度で測定されたものである。

本邦におけるQOL値のデータが見つからなかったため、海外で実施された先行研究のデータを引用することとした。QOL値の取得については既存論文からのシステマ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、プロピオン酸血症、イソ吉草酸血症、メチルクロトニルグリシン尿症、HMG血症、複合カルボキシラーゼ欠損症、グルタル酸血症 I 型、MCAD欠損症、VLCAD欠損症、TFP欠損症、CPT1欠損症、CPT2欠損症)が含まれていること、②サンプル数は1名以上であること、③対象患者の結果が独立して報告されていること、④出版言語は英語もしくは日本語で執筆された論文であること。除外基準は、レビュー論文であること、人以外を対象とした文献の場合とした。検索に利用したデータベースは、PubMed、The Cochrane Library、医中誌Webとした。検索するキーワードは対象となる先天性代謝異常症の疾患名およびQOLに関連する用語(quality of life, life satisfaction, well-being等)とした。検索式は、対象疾患名のいずれかでありかつQOLに関連する用語のいずれかが含まれる場合とした。レビューにおける主要評価項目は、各研究で報告されたQOL値、使用されたQOL調査の尺度、調査対象患者の背景情報とした。対象集団やRisk of bias等を



考慮して選択した。生存年については、NDBおよび生命表、文献値を利用して算出した。

#### 罹患率

NDBより各疾患の罹患率を算出した(表4)。算出できない疾患については平成29年度先天性代謝異常等検査実施状況による報告されている値を参照した[2]。

#### 移行確率

移行確率については、NDBより算出した各疾患の合併症率および死亡率を利用した(表5,6)。神経系疾患については12歳までに発症しない場合は、それ以降は発生しないことを仮定した。

#### 検査の感度・特異度

スクリーニングにおける検査の感度および特異度は先行研究および資料より報告のあるものを利用した(表7)。

#### 早期発見の効果

疾患発見時期の違いによる合併症発生割合のデータは限られていた。NDBより得られた合併症発生割合に対して先行研究で明らかになっている疾患発見時期の違いによる合併症(神経系障害、心筋障害、骨格筋障害)の相対リスクをかけることで表した(表8)。相対リスクが得られない疾患については他の疾患の相対リスクを外挿した。

#### (4)感度分析

一次元感度分析を実施した。既存の研究において報告がある場合はその範囲でパラメータを変動させた。単一のデータのみ得られる場合は±10%の範囲で変化させた。

#### (5)シナリオ分析

タンデムマス法において17疾患すべてを扱う場合をベースケースとし、タンデムマス法より対象疾患をひとつ減らした場合(ただしガスリー法に含まれる疾患は除く)の費用対効果についても評価した。

#### C. 研究結果

タンデムマス法における期待費用は8,327,347円、ガスリー法は8,324,602円であった。一方、QALYはタンデムマス法で37.24880、ガスリー法において37.24792であった。増分費用効果比(ICER: incremental cost-effectiveness ratio)は3,110,219円/QALYとなった。ICERについては、500万~600万円/QALY程度が費用対効果に優れるかどうかの指標であるという調査報告があることから考えると、タンデムマス法はガスリー法に比較して費用対効果に優れることが明らかになった[15]。

一次元感度分析の結果、ICERに主に影響を与えていたのは疾患がある場合のQOL値(ICER: 3,019,408~3,294,150円/QALY)、神経系障害発生時のQOL値(ICER: 3,043,096~3,180,371円/QALY)、神経系障害の発生の相対リスク(ICER: 3,045,837~3,174,002円/QALY)が最もICERに影響を与える因子であった。

タンデムマス法より対象疾患をひとつ減らした場合(ただしガスリー法に含まれる疾患は除く)の結果を表9に示した。メチルマロン酸血症を除く疾患は500万/QALYを下回っていた。

#### D. 考察

本邦における新生児スクリーニングであるタンデムマススクリーニングは、従来のガスリー法に比較して費用対効果に優れることが明らかになった。また、シナリオ分析として現在のタンデムマス法から疾患をひとつ減らした場合の費用対効果を評価した。疾患の罹患率が非常に小さいため、追加の費用が非常に少なく、また追加の効果も小さいものの全体的に費用対効果に優れている結果が得られた。メチルマロン酸血症は費用対効果に劣るが、全体としては費用対効果に優れているため、他疾患の追加費用・効果によって相殺されていると考えられた。

ICERが費用対効果に優れるかの判断基準は500~600万円/QALY程度であるとの報告がなされている[15]。一方、費用対効果評価制度の中では、適応症の一部に稀少な疾患や小児疾患が含まれる品目については、特別に配

慮が必要とされ、750万円/QALYが判断基準として利用されている。この設定に明確な根拠があるわけではないが、新生児スクリーニングについても特別な配慮が必要か否かの議論は今後実施していく必要があるのではないかと考える。

疾患の治療として利用される特殊ミルクの費用については診療報酬に含まれる製品のみを取り扱った。本邦では、診療報酬に含まれていない特殊ミルクが数多く存在しており、これらの特殊ミルクは乳製品メーカーにより無償提供されている状況である。本研究は保健医療費支払者の立場であるため、これらの費用は含めなかった。しかし、疾患の治療内容を正確に反映した立場で分析を実施する場合には、これらの費用も加味する必要がある。その場合、患者は生涯継続して特殊ミルクを利用するため、費用パラメータに大きな影響を与える可能性がある。

研究の限界として、利用可能なデータの不足による分析の不確実性が挙げられる。感度分析の結果ICERに影響のあったQOL値については海外の文献データのみしか得られなかった。さらに合併症については他疾患のQOL値を外挿している。諸外国とは医療提供状況やQOLに関する考え方が異なる可能性があるため、本邦におけるQOL値を利用できることが望ましい[1]。この点については、現在本邦におけるQOL調査を実施しているところである。8歳以上のタンデムマススクリーニングの1次および2次対象疾患を持つ患者およびその保護者を対象にQOL調査票への回答をお願いしている。本調査の結果が得られた場合、日本人のQOL値を利用した費用対効果評価が可能になると考えられる。また、タンデムマススクリーニングで対象となっている疾患は希少疾患であるため、NDBを利用しても合併症の移行確率の算出には不確実性が伴っていると考えられる。特に、積極的な治療法がない神経系障害の発生率については十分な結果を得ることができなかった。さらに、タンデムマススクリーニングの導入によって期待される効果とは、早期発見・治療開始により神経系障害等の合併症を防ぐことであるが、タンデムマススクリーニング導入前後による合併症の発生率の変化に関する情報は非常に限られていた。データの不足による不確実性は多いが、感度分析の結果がICERの値に大きな影響を与えていなかったことか

ら一定程度ロバストな結果が得られていると考えられる。

## E. 結論

本研究では現在の新生児マススクリーニングであるタンデムマス法を既存の検査方法であるガスリー法と比較する費用効果分析を実施し、その費用対効果は優れるとの結果を得た。本研究で対象となった疾患の疫学的な情報が不十分であると考えられるため、分析の精度を上げるためには罹患率・合併症発生率・死亡率・検査の感度・特異度等の情報を収集していくことが求められる。

## <参考文献>

1. 医療経済評価の政策応用に向けた評価手法およびデータの確立と評価体制の整備に関する研究班, “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2版”, 保健医療経済評価研究センター . [https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline\\_ja.pdf](https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline_ja.pdf) (アクセス: 2020-03-30)
2. 厚生労働省子ども家庭局母子保健課, “先天性代謝異常等検査実施状況 (平成 29年度)”, 特殊ミルク情報, 2018, (54),
3. Bosch AM et al. Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Jun 18;10:80. doi: 10.1186/s13023-015-0294-x.
4. Vieira E Neto, et al. Quality of life and adherence to treatment in early-treated Brazilian phenylketonuria pediatric patients. *Braz J Med Biol Res.* 2017;51(2):e6709. Published 2017 Dec 11. doi:10.1590/1414-431X20176709
5. Ruggiero KM, et al. Parental perceptions of disease-severity and health-related quality of life in school-age children with

- congenital heart disease. *J Spec Pediatr Nurs.* 2018 Jan;23(1). doi: 10.1111/jspn.12204. Epub 2017 Dec 20.
6. Hendriekje E, et al. Rare inborn errors of metabolism with movement disorders: a case study to evaluate the impact upon quality of life and adaptive functioning. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Nov 26;9:177. doi: 10.1186/s13023-014-0177-6.
  7. Tiwana SK, et al. Cost-effectiveness of expanded newborn screening in Texas. *Value Health.* 2012 Jul-Aug;15(5):613-21. doi: 10.1016/j.jval.2012.02.007. Epub 2012 Jun
  8. Wilcken B, et al. Outcome of neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Australia: a cohort study. *Lancet.* 2007 Jan 6;369(9555):37-42.
  9. 久原とみ子, タンデムマスを用いる先天性代謝異常症の拡大スクリーニングの現状, 日本衛生学会誌, 69, 60-74, 2014.
  10. 厚生労働省, “新生児マススクリーニング検査(タンデムマス法)の対象疾患の追加について”, 雇児母発0707第2号, 平成29年7月7日.
  11. Waisbren SE, et al. Effect of Expanded Newborn Screening for Biochemical Genetic Disorders on Child Outcomes and Parental Stress. *JAMA.* 2003;290(19):2564-2572. doi:10.1001/jama.290.19.2564
  12. Bleeker JC, et al. Impact of newborn screening for very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency on genetic, enzymatic, and clinical outcomes. *J Inherit Metab Dis.* 2019 May;42(3):414-423. doi: 10.1002/jimd.12075. Epub 2019 Apr 8.
  13. Baruteau J, et al. Expanding the phenotype in argininosuccinic aciduria: need for new therapies. *J Inherit Metab Dis.* 2017 May;40(3):357-368. doi: 10.1007/s10545-017-0022-x. Epub 2017 Mar 1.
  14. Dionisi-Vici C, et al. 'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis.* 2006 Apr-Jun;29(2-3):383-9.
  15. Shiroywa T, et al: International survey on willingness-to-pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness? *Health Econ.* 19(4):422-37, 2010.
- F. 研究発表
- Konomura K, et al. COST-UTILITY ANALYSIS OF NEWBORN SCREENING PROGRAM BY TANDEM MASS SPECTROMETRY IN JAPAN; ISPOR Europe; 2019 Nov; Copenhagen, Denmark. PIH24
- G. 知的財産権の出願・登録  
特に記載すべきものなし

枠組み	内容
評価する技術	タンデムマス法
対象集団	新生児
比較対照	ガスリー法
分析の立場	保健医療費支払者
分析期間	生涯
分析手法	費用効果分析
アウトカム指標	質調整生存年 (QALY)
費用の範囲	検査費、疾患治療費、合併症治療費
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 %

図 1. 分析の枠組み

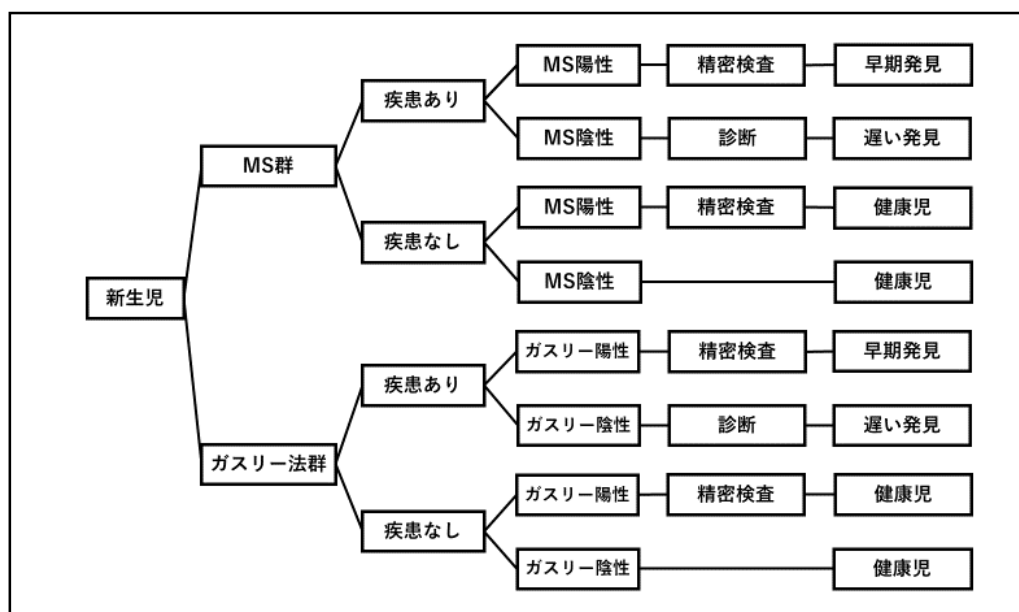
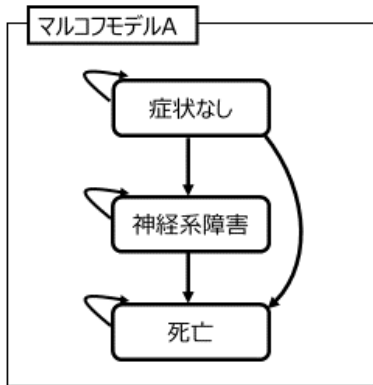
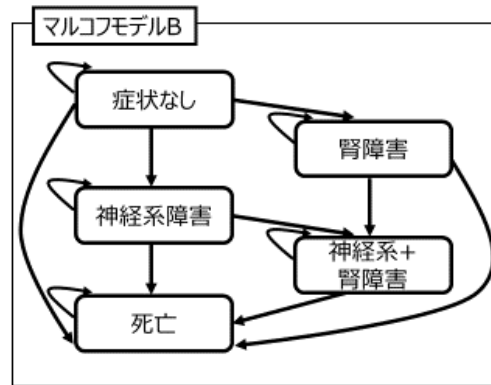


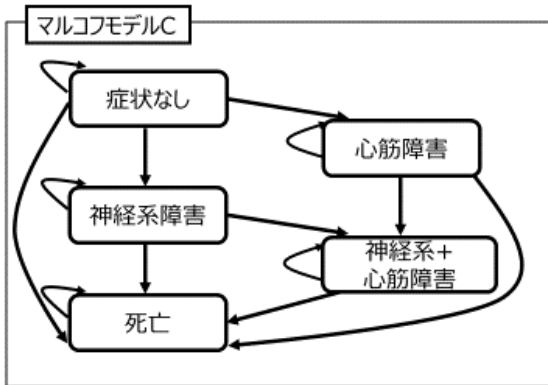
図 2. 判断樹モデル



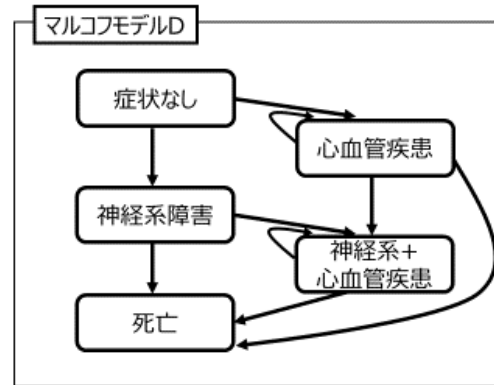
フェニルケトン尿症, メーブルシロップ尿症,  
シトルリン血症 I 型, アルギニノコハク酸尿症,  
イソ吉草酸血症, メチルクロトニルグリシン尿症,  
HMG血症, 複合カルボキシルーゼ欠損症,  
グルタル酸血症 I 型, MCAD欠損症, CPT1欠損症



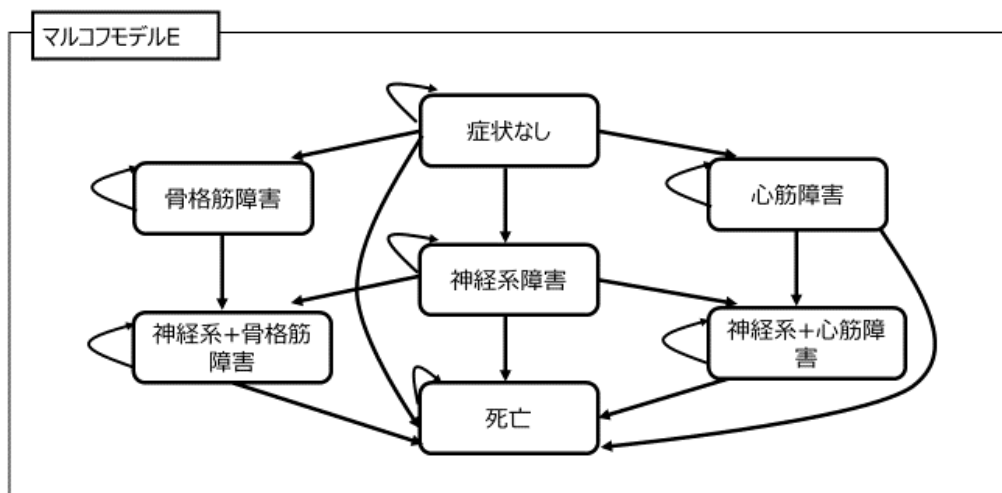
メチルマロン酸血症



プロピオン酸血症



ホモシチン尿症



VLCAD欠損症, TFP欠損症, CPT2欠損症

図 3. マルコフモデル A~E

表 1. 略語

疾患名	略語
フェニルケトン尿症	PKU
BH <sub>4</sub> 反応性高フェニルアラニン血症	BH4PKU
メープルシロップ尿症	MSUD
ホモシスチン尿症	HCU
シトルリン血症 I 型	CLTN1
アルギニノコハク酸尿症	ASA
メチルマロン酸血症	MMA
プロピオン酸血症	PA
イソ吉草酸血症	IVA
メチルクロトニルグリシン尿症	MCCD
3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症	HMGA
複合カルボキシラーゼ欠損症	MCD
グルタル酸血症 1 型	GA1
中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症	MCAD
極長鎖アシル CoA 脱水素酵素	VLCAD
三頭酵素欠損症	TFP
カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I 欠損症	CPT1
カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II 欠損症	CPT2

表 2. パラメータ：費用

疾患名	状態名	年齢	平均値 (円)	参考資料	
PKU	Non-complication	Inpatient	0	348,196	NDB
			1~9	71,178	NDB
			10~19	11,745	NDB
			20~64	428,743	NDB
			65~99	1,707,307	NDB
	Non-complication	Outpatient	0	512,229	NDB
			1~9	2,120,054	NDB
			10~19	2,333,411	NDB
			20~64	2,122,476	NDB
			65~99	213,327	NDB
	Neurological complication		1~9	2,191,232	NDB
			10~19	2,345,156	NDB
			20~64	2,551,219	NDB
			65~99	1,920,634	NDB
	Non-complication	Inpatient	0	191,777	NDB
			1~9		NDB
10~19			321,153	NDB	
20~64			201,000	NDB	
65~99			347,077	NDB	
HCU	Non-complication	Outpatient	0	248,274	NDB
			1~9		NDB
			10~19	513,390	NDB
			20~64	477,052	NDB
			65~99	499,114	NDB
	Neurological complication		1~9	440,051	NDB
			10~19	834,543	NDB
			20~64	678,052	NDB
			65~99	846,191	NDB
	Cardiovascular		1~9	1,484,322	NDB
			10~19	1,186,686	NDB
			20~64	735,424	NDB
			65~99	1,059,703	NDB
	Neurological complication and cardiovascular		1~9	1,484,322	NDB
			10~19	1,186,686	NDB
			20~64	735,424	NDB
65~99			1,059,703	NDB	
Non-complication	Inpatient	0	2,731,549	NDB	
		1~9	1,212,311	NDB	
		10~19	1,367,007	NDB	
		20~64	1,739,624	NDB	
		65~99	738,563	NDB	
PA	Non-complication	Outpatient	0	580,345	NDB
			1~9		NDB
			10~19	911,680	NDB
			20~64	759,450	NDB
			65~99	695,944	NDB
	Neurological		1~9	1,792,656	NDB

		complication	10~19	2, 278, 687	NDB
			20~64	2, 499, 074	NDB
			65~99	1, 434, 507	NDB
			1~9	2, 361, 848	NDB
		Cardiomyopathy	10~19	2, 363, 053	NDB
			20~64	2, 815, 723	NDB
			65~99	4, 448, 828	NDB
			1~9	2, 361, 848	NDB
		Neurological complication and cardiomyopathy	10~19	2, 363, 053	NDB
			20~64	2, 815, 723	NDB
			65~99	4, 448, 828	NDB
			0		NDB
			1~9	1, 190, 039	NDB
	Non-complication	Inpatient	10~19	903, 684	NDB
			20~64	1, 561, 323	NDB
			65~99	319, 695	NDB
			0		NDB
			1~9	515, 307	NDB
	Non-complication	Outpatient	10~19	751, 412	NDB
			20~64	526, 904	NDB
			65~99	482, 227	NDB
			1~9	1, 705, 346	NDB
		Neurological complication	10~19	1, 655, 096	NDB
			20~64	2, 088, 227	NDB
			65~99	801, 922	NDB
			1~9	3, 936, 510	NDB
		Renal failure	10~19	5, 157, 120	NDB
			20~64	5, 443, 320	NDB
			65~99	6, 425, 083	NDB
			1~9	3, 936, 510	NDB
		Neurological complication and renal failure	10~19	5, 157, 120	NDB
			20~64	5, 443, 320	NDB
			65~99	6, 425, 083	NDB
			0		NDB
			1~9	315, 727	NDB
	Non-complication	Inpatient	10~19	60, 232	NDB
			20~64	96, 791	NDB
			65~99	205, 160	NDB
			0		NDB
			1~9	222, 962	NDB
	Non-complication	Outpatient	10~19	81, 260	NDB
			20~64	438, 534	NDB
			65~99	140, 607	NDB
			1~9	538, 689	NDB
		Neurological complication	10~19	141, 492	NDB
			20~64	535, 325	NDB
			65~99	345, 767	NDB
			1~9	659, 511	NDB
		Cardiomyopathy	10~19	2, 363, 053	NDB
			20~64	2, 547, 527	NDB



			65-99	1, 379, 218	NDB
			1~9	659, 511	NDB
			10~19	2, 363, 053	NDB
			20~64	2, 547, 527	NDB
			65-99	1, 379, 218	NDB
			1~9	881, 906	NDB
			10~19	601, 525	NDB
			20~64	520, 357	NDB
			65-99	520, 357	NDB
			1~9	881, 906	NDB
			10~19	601, 525	NDB
			20~64	520, 357	NDB
			65-99	520, 357	NDB
			0	701, 121	NDB
			1~9	216, 560	NDB
			10~19	34, 849	NDB
			20~64	188, 690	NDB
			65-99	61, 587	NDB
			0	286, 498	NDB
			1~9		NDB
			10~19	193, 142	NDB
			20~64	510, 375	NDB
			65-99	260, 770	NDB
			1~9	503, 058	NDB
			10~19	227, 991	NDB
			20~64	699, 065	NDB
			65-99	322, 357	NDB
			0	36, 837	NDB
			1~9		NDB
			10~19	0	NDB
			20~64	0	NDB
			65-99	0	NDB
			0	347, 097	NDB
			1~9		NDB
			10~19	1, 914, 798	NDB
			20~64	3, 918, 436	NDB
			65-99	3, 918, 436	NDB
			1~9	383, 934	NDB
			10~19	1, 914, 798	NDB
			20~64	3, 918, 436	NDB
			65-99	3, 918, 436	NDB
			0	630, 032	NDB
			1~9		NDB
			10~19	925, 178	NDB
			20~64	176, 352	NDB
			65-99	166, 692	NDB
			0	479, 373	NDB
			1~9		NDB
			10~19	874, 673	NDB
			20~64	570, 286	NDB

			65-99	597, 443	NDB
			1~9	1, 109, 405	NDB
		Neurological complication	10~19	1, 799, 851	NDB
			20~64	746, 638	NDB
			65-99	764, 135	NDB
			0	369228	NDB
			1~9		NDB
	Non-complication	Inpatient	10~19	0	NDB
			20~64	100, 569	NDB
			65-99	100, 569	NDB
			0	408, 190	NDB
			1~9		NDB
IVA	Non-complication	Outpatient	10~19	19, 092	NDB
			20~64	756, 373	NDB
			65-99	756, 373	NDB
			1~9	777, 418	NDB
		Neurological complication	10~19	19, 092	NDB
			20~64	856, 942	NDB
			65-99	856, 942	NDB
			0	154, 045	NDB
			1~9		NDB
	Non-complication	Inpatient	10~19	78, 317	NDB
			20~64	2, 589	NDB
			65-99	2, 589	NDB
			0	245, 240	NDB
			1~9		NDB
MCCD	Non-complication	Outpatient	10~19	211, 581	NDB
			20~64	177, 921	NDB
			65-99	177, 921	NDB
			1~9	399, 285	NDB
		Neurological complication	10~19	289, 898	NDB
			20~64	180, 510	NDB
			65-99	180, 510	NDB
			0	1, 375, 066	NDB
			1~9		NDB
	Non-complication	Inpatient	10~19	78, 317	NDB
			20~64	2, 589	NDB
			65-99	2, 589	NDB
			0	532, 060	NDB
			1~9		NDB
HMG	Non-complication	Outpatient	10~19	211, 581	NDB
			20~64	177, 921	NDB
			65-99	177, 921	NDB
			1~9	1, 907, 126	NDB
		Neurological complication	10~19	289, 898	NDB
			20~64	180, 510	NDB
			65-99	180, 510	NDB
			0	657, 204	NDB
	Non-complication	Inpatient	1~9		NDB
MCD			10~19	409, 425	NDB

			20~64	161,645	NDB
			65~99	161,645	NDB
			0		NDB
			1~9	313,786	NDB
	Non-complication	Outpatient	10~19	573,417	NDB
			20~64	833,048	NDB
			65~99	833,048	NDB
			1~9	970,990	NDB
	Neurological complication		10~19	982,842	NDB
			20~64	994,693	NDB
			65~99	994,693	NDB
			0		NDB
			1~9	991,112	NDB
	Non-complication	Inpatient	10~19	0	NDB
			20~64	151,083	NDB
			65~99	151,083	NDB
			0		NDB
			1~9	741,641	NDB
GA1	Non-complication	Outpatient	10~19	195,012	NDB
			20~64	509,911	NDB
			65~99	509,911	NDB
			1~9	1,732,753	NDB
	Neurological complication		10~19	195,012	NDB
			20~64	660,994	NDB
			65~99	660,994	NDB
			0		NDB
			1~9	181,394	NDB
	Non-complication	Inpatient	10~19	0	NDB
			20~64	0	NDB
			65~99	665,495	NDB
			0		NDB
			1~9	201,727	NDB
MCAD	Non-complication	Outpatient	10~19	233,751	NDB
			20~64	130,059	NDB
			65~99	378,209	NDB
			1~9	383,121	NDB
	Neurological complication		10~19	233,751	NDB
			20~64	130,059	NDB
			65~99	1,043,704	NDB
			0		NDB
			1~9	218,369	NDB
	Non-complication	Inpatient	10~19	60,232	NDB
			20~64	96,791	NDB
			65~99	205,160	NDB
			0		NDB
			1~9	297,553	NDB
CPT1	Non-complication	Outpatient	10~19	81,260	NDB
			20~64	438,534	NDB
			65~99	140,607	NDB
	Neurological		1~9	515,922	NDB

BH4PKU	complication		10~19	141,492	NDB	
			20~64	535,325	NDB	
			65~99	345,767	NDB	
				0	164,987	NDB
				1~9		NDB
	Non-complication	Inpatient	10~19	48,450	NDB	
			20~64	39,577	NDB	
			65~99	39,577	NDB	
				0	2,474,048	NDB
				1~9	16,506,239	NDB
	Non-complication	Outpatient	10~19	27,792,596	NDB	
			20~64	18,920,197	NDB	
			65~99	18,920,197	NDB	
				1~9	16,671,226	NDB
	Neurological complication		10~19	27,841,046	NDB	
20~64			18,959,774	NDB		
65~99			18,959,774	NDB		

表 3. パラメータ : QOL 値

状態名	QOL 値	参考資料
Normal	0.90909	[3]
Non-complication	0.86263	[4]
Cardiovascular	0.83278	[5]
Cardiomyopathy	0.60792	[6]
Renal failure	0.60792	[6]
Musculoskeletal disorders	0.60792	[6]
Neurological complication	0.79000	[7]
Neurological complication and cardiomyopathy	0.36933	[6]
Neurological complication and cardiovascular	0.36933	[6]
Neurological complication and renal failure	0.36933	[6]
Neurological complication and musculoskeletal disorders	0.36933	[6]

表 4. パラメータ : 罹患率

疾患名	罹患率	参考資料
ASA	0.00000160061	NDB
CPT1	0.00000135437	NDB
CPT2	0.00000233936	NDB
CTLN1	0.00000135437	NDB
GA1	0.00000258561	NDB
HCU	0.00000751058	NDB
HMGA	0.00000012312	NDB
IVA	0.00000196999	NDB
MCAD	0.00000714120	NDB
MCCD	0.00000554059	NDB
MCD	0.00000123124	NDB
MMA	0.00002142361	NDB
MSUD	0.00000714120	NDB
PA	0.00002844169	NDB
PKU	0.00004555596	NDB
TFP	0.00000068795	[2]
VLCAD	0.00000960369	NDB
BH4PKU	0.00000135437	NDB

表 5. パラメータ：合併症発生率

合併症名	対象疾患名	発生率	参考資料
Neurological complication	全疾患	0.071435155	NDB
Renal failure	MMA	0.260220000	NDB
Cardiomyopathy	PA	0.058240000	NDB
Cardiomyopathy	VLCAD, TFP, CPT2	0.120567000	NDB
Cardiovascular disease	HCU	0.016666667	NDB
Musculoskeletal disorders	VLCAD, TFP, CPT2	0.283687943	NDB

表 6. パラメータ：死亡率

疾患名	年齢	死亡率	参考資料
ASA, IVA, MCCD, HMG, MCD, GA1	0-4	0.001642036	PKU の値を外挿
	5-9	0.055555556	NDB
	10-19	0.016806723	NDB
	20-64	0.044619423	NDB
	65	0.121951220	NDB
PKU, CLTN1	0-4	0.001642036	NDB
	5-9	0.002016129	NDB
	10-19	0.001727116	NDB
	20-64	0.009493671	NDB
	65	0.114583333	NDB
PA	0-4	0.040000000	NDB
	5-9	0.044260028	NDB
	10-19	0.034774436	NDB
	20-64	0.047176820	NDB
	65	0.186733303	NDB
HCU	0-4	0.010869565	NDB
	5-9	0.002016129	PKU の値を外挿
	10-19	0.001727116	PKU の値を外挿
	20-64	0.014239321	NDB
	65	0.063439271	NDB
MSUD	0-4	0.020618557	NDB
	5-9	0.037500000	NDB
	10-19	0.016393443	NDB
	20-64	0.011111111	NDB
	65	0.114583333	PKU の値を外挿
MMA	0-4	0.042959427	NDB
	5-9	0.032397408	NDB
	10-19	0.037184595	NDB
	20-64	0.038820992	NDB
	65	0.171548117	NDB
MCAD, CPT1, VLCAD, CPT2, TFP	0-4	0.041666667	[8]
	5-9	0.042959427	MMA の値を外挿
	10-19	0.032397408	MMA の値を外挿
	20-64	0.037184595	MMA の値を外挿
	65	0.038820992	MMA の値を外挿

表 7. パラメータ：感度・特異度

疾患名	感度	特異度	参考資料
PKU	0.99300000	0.999700000	[9]
MSUD	0.70000000	0.999700000	[9]
HCU	0.99300000	0.999700000	[9]
CLTN1	0.99300000	0.999700000	[9]
ASA	0.99300000	0.999700000	[9]
MMA	0.89285714	0.999700000	[9]
PA	0.90178571	0.999700000	[9]
IVA	0.99300000	0.999700000	[9]
MCCD	0.99300000	0.999700000	[9]
HMGA	0.99300000	0.999700000	[9]
MCD	0.99300000	0.999700000	[9]
GA1	0.99300000	0.999700000	[9]
MCAD	1.00000000	1.000000000	[9]
VLCAD	0.68421053	0.999700000	[9]
TFP	0.99300000	0.999700000	[9]
CPT1	0.99300000	0.999700000	[9]
CPT2	1.00000000	0.999980000	[10]

表 8. パラメータ：相対リスク

疾患名	合併症名	相対リスク	参考資料
MCAD, VLCAD, CPT1, TFP, CPT2	Neurological complication	0.2432	[11]
PKU, MSUD, HCU, CLTN1	Neurological complication	0.3314	[13]
MCCD, HMG, MCD, GA1, ASA, PA, MMA, IVA	Neurological complication	0.4261	[14]
MMA	Renal failure	0.4261	[14]
HCU	Cardiovascular	0.3314	[13]
VLCAD, TFP, CPT2	Musculoskeletal disorders	0.2286	[12]
VLCAD, PA, TFP, CPT2	Cardiomyopathy	0.3810	[12]



表 9. シナリオ分析

疾患名	費用 (円)		効果		増分費用	増分効果	ICER
	17 疾患	16 疾患	17 疾患	16 疾患			
PKU	-						
MSUD	-						
HCU	-						
MCCD	8,327,347	8,327,325	37.2488	37.2487	22	0.000080	274,003
MCAD	8,327,347	8,327,307	37.2488	37.2487	40	0.000129	310,027
HMGA	8,327,347	8,327,346	37.2488	37.2488	1	0.000002	437,897
CPT1	8,327,347	8,327,335	37.2488	37.2488	12	0.000024	489,435
IVA	8,327,347	8,327,326	37.2488	37.2488	21	0.000028	743,415
GA1	8,327,347	8,327,319	37.2488	37.2488	28	0.000037	754,485
MCD	8,327,347	8,327,326	37.2488	37.2488	21	0.000018	1,178,888
ASA	8,327,347	8,327,314	37.2488	37.2488	33	0.000026	1,259,275
TFP	8,327,347	8,327,336	37.2488	37.2488	11	0.000006	1,778,334
VLCAD	8,327,347	8,327,238	37.2488	37.2487	110	0.000062	1,778,334
CPT2	8,327,347	8,327,308	37.2488	37.2488	39	0.000022	1,778,334
PA	8,327,347	8,326,377	37.2488	37.2485	970	0.000284	3,410,916
CLTN1	8,327,347	8,327,267	37.2488	37.2488	80	0.000022	3,615,539
MMA	8,327,347	8,326,178	37.2488	37.2486	1,169	0.000166	7,035,600

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

分担研究課題：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

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**

研究協力者：下澤伸行(岐阜大学高等研究院科学研究基盤センター・教授)

研究要旨：副腎白質ジストロフィー(ALD)&ペルオキシゾーム病の国内診断拠点施設として、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検討した。実績では平成31年1月から令和元年12月までの1年間に、全国医療機関から129検体を解析し、大脳型8例、AMN6例、小脳脳幹型1例、アジソン型1例、女性保因者12例、発症前2例の計30例のALDを診断した。さらに令和元年9月からは保険診療による極長鎖脂肪酸検査を病院事業として実装化している。またアジソン型患者のフォローアップにて症状がなく、MRI異常のみを認めた極めて早期の段階で造血幹細胞移植を実施し、大脳型発症前診断による発症予防の可能性が示唆された。以上により、ALDの新生児マススクリーニング導入に必要なエビデンスの蓄積、診断拠点施設として全国各施設でのスクリーニング陽性患者の正確な診断、診断患者の長期フォローアップ体制の構築を着実に進めた。

研究協力者：高島茂雄

(岐阜大学高等研究院  
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、その必要性和課題についての提言をまとめる。

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、保険診療にて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、異常患者に対しては研究として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論文、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スクリーニングの導入を進める上での、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た。

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保険診療による実装化、及び調査研究：

平成 31 年 1 月から 12 月までの 1 年間に大脳型 8 例、AMN 6 例、小脳脳幹型 1 例、アジソン型 1 例、女性保因者 12 例、発症前 2 例の計 30 例の ALD 患者と、Zellweger 症候群 1 例、二頭酵素欠損症 1 例、PEX 遺伝子異常非典型例 1 例を診断し、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。

さらにアジソン型患者のフォローアップにて症状がなく、MRI 異常のみを認めた Loes Score 1 点の極めて早期の段階での造血幹細胞移植を実施し、無事生着を確認している。今後、大脳型発症前診断により発症予防された貴重なエビデンス例の可能性も踏まえて、調査を継続する。

また令和元年 9 月より岐阜大学病院検査部に難病検査部門を設置し、検査部内での精度管理に基づく、保険診療による極長鎖脂肪酸検査を保健所の認可も受けて開始し、大学病院をはじめ全国医療機関の小児科、神経内科、遺伝子診療部等より開始 3 ヶ月間に約 50 件の受託解析を行なった。

### 2. 副腎白質ジストロフィー国外新生児スクリーニング実施状況の調査

米国では現在、16 州と首都で開始、3 州が 2020 年に開始予定、2 州がパイロット研究、9 州が準備中である。また米国以外でも台湾や豪州の一部でも開始され、欧州でもオランダにおいて 2019 年 10 月より男児のみのパイロット研究が開始されている。

### 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技術的には可能な状況にある。課題としては各地域のマススクリーニング実施施設における導入時の精度管理やコスト、自治体や産婦人科医会等の理解に加え、陽性患者の正確な診断、診断患者の長期支援体制、患者家族に対する正確な情報提供とカウンセリング体制、実施対象者を男児のみにするか、男女に行うかが挙げられた。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も重要な課題である。

### E. 結論

国内 ALD&ペルオキシソーム病診断拠点施設として、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 の新生児スクリーニングは、患者予後を確実に改善することは国内外で共有され、海外での導入国も年々、広がっており、我が国においても早期の導入が患者会や医療関係者より強く求められている。

本研究により、保険診療による正確な診断、フォローアップ体制は整備されつつあり、今後は各自治体ごとの実施導入を前提に、対象患者の性別による効果や医療経済面も含めた検討が必要と思われた。以上より、今年度の研究目的は順調に達成した。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Kato K, Maemura R, Wakamatsu M, Yamamori A, Hamada M, Kataoka S, et al.: Allogeneic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for patients with adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab Rep*, 18: 1-6, 2019.
- 2) Sakurai K, Ohashi T, Shimozawa N, Seo JH, Okuyama T, Ida H: Characteristics of Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy and concerns of their families from the 1st registry system. *Brain Dev*, 41: 50-56, 2019.
- 3) Takashima S, Saitsu H, Shimozawa N: Expanding the concept of peroxisomal diseases and efficient diagnostic system in Japan. *J Hum Genet*, 64: 145-152, 2019.
- 4) Zaabi NA, Kendi A, Al-Jasmi F, Takashima S, Shimozawa N, Al-Dirbashi OY: Atypical PEX16 peroxisome biogenesis disorder with mild biochemical disruptions and long survival. *Brain Dev*, 41: 57-65, 2019.
- 5) Matsuo M., Akutsu T., Kanazawa N., Shimozawa N: Infantile Refsum Disease Associated with Hypobetalipoproteinemia. *J Pediatr Neurol*, 17: 210-212, 2020.
- 6) Matsuda Y, Morino H, Miyamoto R, Kurashige T, Kume K, Mizuno N, Kanaya Y, Tada Y, Ohsawa R, Yokota K, Shimozawa N, Maruyama H, Kawakami H: Biallelic mutation of HSD17B4 induces middle age-onset spinocerebellar ataxia. *Neurol Genet*, 16: e396, 2020.

- 7) Tanaka H, Amano N, Tanaka K, Katsuki T, Adachi T, Shimozawa N, et al.: A 29-year-old patient with adrenoleukodystrophy presenting with Addison's disease. *Endocr J*, EJ19-0576, 2020.
- 8) Hama K, Fujiwara Y, Takashima S, Hayashi Y, Yamashita A, Shimozawa N, Yokoyama K: Hexacosenoyl-CoA is the most abundant very long-chain acyl-CoA in ATP-binding cassette transporter D1-deficient cells. *J Lipid Res*, 61: 523-536, 2020.
- 9) 下澤伸行: 副腎白質ジストロフィーマススクリーニング国内導入に向けての現状と課題と提案. *日本マススクリーニング学会誌*, 29: 245-248, 2019.
- 10) 下澤伸行: ペルオキシソーム病(副腎白質ジストロフィーを除く). *日本医師会雑誌* 148, 特別号(1) 指定難病ペディア 2019: 286, 2019.
- 11) Imanaka T, Shimozawa N (ed): *Peroxisomes: Biogenesis, Function, and Role in Human Disease*. Springer, Berlin, 2020.
- 12) 下澤伸行, 他(編): 副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン2019. 診断と治療社, 東京, 2019.
- 13) 下澤伸行: 副腎白質ジストロフィー・ペルオキシソーム病と遺伝カウンセリング. 中村公俊, 佐村修(編), 遺伝子医学MOOK別冊「最新小児・周産期遺伝医学研究と遺伝カウンセリング」, メディカルドウ, 大阪, 195-200, 2019.

## 2. 学会発表

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

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山口清次, 但馬剛, 小林弘典, 沼倉周彦, 新宅治夫, 重松陽介, 深尾敏幸, 長崎啓佑, 山田健治, 花井潤師, 他	(分担執筆)	山口清次	よくわかる新生児マスキリーニングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	220p
但馬剛, 小林弘典, 沼倉周彦, 深尾敏幸, 中村公俊, 山田健治, 坊亮輔, 他	(分担執筆)	日本先天代謝異常学会	新生児マスキリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019	診断と治療社	東京	2019	336p

## 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
但馬剛	タンデムマスキリーニングの対象疾患に新たに加わったカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-2欠損症	日本小児科学会雑誌	123 (4)	711-722	2019
但馬剛	プロピオン酸血症	日本医師会雑誌	148, 特別号(1) 指定難病ペディア 2019	279	2019

香川礼子, 但馬剛, 前田堂子, 原圭一, 西村裕, 吉井千代子, 重松陽介	コバラミン代謝障害によるメチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症関連疾患群のスクリーニング指標に関する検討	日本マススクリーニング学会誌	29 (1)	51-56	2019
原圭一, 但馬剛, 南花枝, 吉井千代子, 濱崎考史, 新宅治夫	経過観察中に BH4 療法を開始した軽症高フェニルアラニン血症の一例	日本マススクリーニング学会誌	29 (3)	257-262	2019
但馬剛	新生児スクリーニングの疫学的評価	日本マススクリーニング学会誌	29 (3)	298-300	2019
小林弘典	カルニチン回路異常症	日本医師会雑誌	148, 特別号 (1) 指定難病ペディア 2019	287	2019
山田健治	グルタル酸血症2型	日本医師会雑誌	148, 特別号 (1) 指定難病ペディア 2019	282	2019
下澤伸行	ペルオキシソーム病 (副腎白質ジストロフィーを除く)	日本医師会雑誌	148, 特別号 (1) 指定難病ペディア 2019	286	2019
新宅治夫	フェニルケトン尿症	日本医師会雑誌	148, 特別号 (1) 指定難病ペディア 2019	270	2019
山口清次	自治体事業として行われている「新生児マススクリーニング」の全国ネットワーク化	公衆衛生情報	49 (6)	10-12	2019
Tay Zar Kyaw, Yamaguchi S, Imai C, Uematsu M, Sato N	Association between birth weight-for-gestational age and HIF3A DNA methylation in archived dried blood spots of used neonatal	Journal of Human Genetics	64	795-801	2019

Yamada K, Matsubara K, Matsubara Y, Watanabe A, Kawakami S, Ochi F, Kuwabara K, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T	Clinical course in a patient with myopathic VLCAD deficiency during pregnancy with an affected baby	JIMD Reports		1-4	2019
Ishige M, Fuchigami T, Furukawa M, Kobayashi H, Fujiki R, Ogawa E, Ishige N, Sasai H, Fukao T, Hashimoto	Primary carnitine deficiency with severe acute hepatitis following rotavirus gastroenteritis	Jouenal of Infection and Chemotherapy	25	913- 916	2019
Yamada K, Osawa Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T.	Serum C14:1/C12:1 ratio is a useful marker for differentiating affected patients with very long-chain	Molecular Genetics and Metabolism Reports	21	100535	2019
小林弘典	新生児マススクリーニングの異常—精密検査をすすめるうえで知っておくべきこと—	小児科臨床	72	1085- 1089	2019
小林弘典, 大澤好充.	質量分析を用いた新生児マススクリーニング	臨床検査	64	280- 285	2019
Oguni T, Tomatsu S, Tanaka M, Orii K, Fukao T, Watanabe J, Fukuda S, Notsu Y, Vu DC, Can TBN, Nagai A, Yamaguchi S, Taketani T, Gelb MH, Kobayashi H.	Validation of Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry-Based 5-Plex Assay for Mucopolysaccharidoses	International Joournal of Molecular Sciences	21		2020
Langan TJ, Jalal K, Barczykowski AL, Carter RL, Stapleton M, Orii K, Fukao T, Kobayashi H, Yamaguchi S, Tomatsu S.	Development of a newborn screening tool for mucopolysaccharidosis type I based on bivariate normal limits: Using glycosaminoglycan and alpha-L-iduronidase determinations on dried blood spots to predict symptoms.	JIMD Reports	52	23-42	2020

Shigematsu Y, Yuasa M, Hata I, Nakajima H, Tajima G, Ishige N, Fukao T, Maeda Y	2-Methylacetoacetyl carnitine in blood of bete-ketothiolase deficiency and HSD10 disease	Medical Mass Spectrometry	3 (1)	43-47	2019
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, Shimozawa N, Yoshida N	Allogeneic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for patients with adrenoleukodystrophy	Molecular Genetics and Metabolism Reports	18	1-6	2019
Sakurai K, Ohashi T, Shimozawa N, Seo JH, Okuyama T, Ida H.	Characteristics of Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy and concerns of their families from the 1st registry system	Brain and Development	41	50-56	2019
Takashima S, Saitsu H, Shimozawa N	Expanding the concept of peroxisomal diseases and efficient diagnostic system in Japan	Journal of Human Genetics	64	145-152	2019
Zaabi NA, Kendi A, Al-Jasmi F, Takashima S, Shimozawa N, Al-Dirbashi OY	Atypical PEX16 peroxisome biogenesis disorder with mild biochemical disruptions and long survival	Brain and Development	41	57-65	2019
Matsuo M, Akutsu T, Kanazawa N, Shimozawa N	Infantile Refsum Disease Associated with Hypobetalipoproteinaemia	Journal of Pediatric Neurology	17	210-212	2020
Matsuda Y, Morino H, Miyamoto R, Kurashige T, Kume K, Mizuno N et al	Biallelic mutation of HSD17B4 induces middle age-onset spinocerebellar ataxia	Neurology Genetics	6	E396	2020



Tanaka H, Amano N, Tanaka K, Katsuki T, Adachi T, Shimozawa N, et al	A 29-year-old patient with adrenoleukodystrophy presenting with Addison's disease	Endocrine Journal		EJ19-0576	2020
Hama K, Fujiwara Y, Takashima S, Hayashi Y, Yamashita A, Shimozawa N, Yokoyama K.	Hexacosenoyl-CoA is the most abundant very long-chain acyl-CoA in ATP-binding cassette transporter D1-deficient cells.	Journal of Lipid Research	61	P119000325	2020
下澤伸行	副腎白質ジストロフィーマススクリーニング国内導入に向けての現状と課題と提案	日本マススクリーニング学会誌	29	245-248	2019
下澤伸行	ペルオキシソーム病（副腎白質ジストロフィーを除く）	日本医師会雑誌	148, 特別号(1) 指定難病ペディア 2019	286	2019
新宅治夫	フェニルケトン尿症	日本医師会雑誌	148, 特別号(1) 指定難病ペディア 2019	270	2019

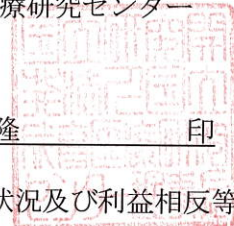
令和 2年 3月 27日

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 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 印



次の職員の平成31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 新生児マスキ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) 研究所マスキング研究室・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		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	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	■	□	■	国立成育医療研究センター	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	■	□	■	国立成育医療研究センター	□
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	□	■	□		□
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: )	□	■	□		□

(※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) 未審査の場合は、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 ■ 未受講 □
-------------	------------

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 ■ 無 □ (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 ■ 無 □ (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 ■ 無 □ (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 □ 無 ■ (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。

令和 2 年 3 月 24 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 国立大学法人 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 31 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		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	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。

令和2年3月11日

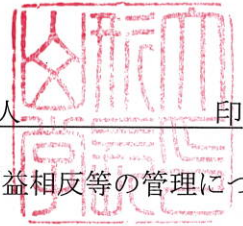
厚生労働大臣 殿

機関名 山形大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 小山 清人

印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究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		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	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"/>	山形大学	<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。

令和 2年 2月 20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 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31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 新生児マスキ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		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	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。

令和2年3月23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 印



次の職員の令和元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）保健医療経済評価研センター・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		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	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。

令和 2 年 3 月 24 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 国立大学法人 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 31 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・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		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	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。

2020年 2月 14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 公立大学法人大阪

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 西澤良記 印



次の職員の平成31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
- 研究者名 (所属部局・職名) 大阪市立大学大学院医学研究科・障がい医学・再生医学  
(氏名・フリガナ) 新宅治夫・シntaxハルオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	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"/>	大阪市立大学医学部 IRB	<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。