

分担研究課題：新規疾患スクリーニングの費用対効果分析
ポンペ病マススクリーニングプログラムの費用効果分析

研究分担者：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・主任研究官）

星野 絵里（国立成育医療研究センター研究所政策科学研究部政策評価研究室・室長）

研究要旨

拡大新生児マススクリーニングプログラム(NBS)に対する候補疾患としてポンペ病が挙げられている。本研究では乳児型ポンペ病と対象としたNBSプログラムについて、検査を実施しない場合と比較する医療経済評価を実施した。分析対象集団はNBSを受ける日本で出生する新生児コホートとし、保健医療支払者の立場からディシジョンツリーモデルおよびマルコフモデルを用いて、生涯にわたる費用と効果を推計し、増分費用効果比(ICER)を算出した。NBS検査実施なしに対するNBS実施ありの場合の増分費用は3,986円、増分効果は0.0000695 QALYであり、ICERは5,700万円/QALYであった。新生児を対象にポンペ病の乳児型の発見を目的としたNBSプログラムは、検査実施なしの場合と比較して経済性に課題があることが明らかになった。ただし、NBSプログラム実施の有用性に対する情報や、ポンペ病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将来的な収集が求められる。

研究協力者

田中 素子（国立成育医療研究センター研究所
政策科学研究部・研究員）

A. 研究目的

ポンペ病とはリソゾーム内のグリコゲン分解する働きを持つ acid α -glucosidase 酵素が先天性に欠損することに起因して、骨格筋、肝、心筋細胞を中心に幅広い症状を呈する常染色体劣性遺伝性疾患である。我が国における発生頻度は約10～20万人に1人とされている[1]。発症時期により乳児型と遅発型に分類される[2]。乳児型は完全な酵素欠損であり、乳児期に発生する。心筋と骨格筋を中心に症状が発生し、自然歴では呼吸不全や心不全により1歳未満で死亡するとされている。一方の遅発型は、発生時期により小児型と成人型に細分化され、一部の酵素活性を有している。近位筋優位のミオパチーが進行し、呼吸不全、四肢の筋力低下がみられる。ポンペ病の治療には酵素補充療法があり、乳児型および遅発型いずれにおいても一定の効果が得られることが知られている[3]。また、乳児型に対する早期治療の開

始は、呼吸機能や運動機能の転帰を改善するとの報告がある[4]。

我が国における新生児マススクリーニングプログラム(NBS)は、生後数日以内に実施されるスクリーニング検査であり、疾患が発症する前にこれを発見し、早期の介入を実施することによって、その後に発生する障害を予防することを目的とする公衆衛生事業である。日本では1977年より5疾患を対象にNBSが開始され、2014年にはタンデムマス法の導入により、19疾患へと大幅に拡大した[5]。現在ではさらに1疾患を加えて20疾患が検査の対象となっている。近年では、新たな治療薬の登場・スクリーニング検査による早期発見の有用性が明らかとなるなど、さらなる対象疾患の拡大について議論がなされているところである。ポンペ病の乳児型は臨床的に早期発見しての治療介入が難しく、また長期的に重篤な症状を発生する自然歴をもつ疾患であることから、NBSの候補疾患として挙げられている。

一方で、NBSは自治体の予算で実施されることから、実施を正当化するための透明性をもった議論が必要である。この議論に資する情報を

提供するため、NBSの効率性という観点から対象疾患を評価する必要がある。日本の医療環境におけるポンペ病を対象としたNBSプログラムを評価した費用効果分析は実施されていない。したがって、本研究では乳児型ポンペ病を対象としたNBSプログラムについて、スクリーニングを実施しない場合と比較する医療経済評価を実施した。

B. 研究方法

日本では、ほぼすべての新生児が新生児マススクリーニングを受けていると考えられることから、分析対象集団はNBSを受ける新生児とした。新生児コホートは令和5年人口動態統計（確定数）より2023年に出生した727,288名とした。分析の立場は保健医療支払者の立場とし、分析期間を生涯、割引率は費用・効果共に年率2%と設定した。分析のソフトウェアはTreeAge Pro2020を利用した。

分析対象となる技術は、ポンペ病の乳児型を発見するために実施するNBSプログラムとし、比較対照技術はスクリーニング実施なしとした。ポンペ病のNBSは乾燥血液スポットを用いた酵素活性測定によって実施することとした。分析手法は費用効果分析とした。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)を利用する手法である。QALYは生存年数にquality of life (QOL)で重みづけをした値で、患者が長生きしただけでなくその間のQOLを考慮する指標である。QALYを効果指標とし、増分費用効果比(ICER: incremental cost-effectiveness ratio)を算出した。

分析モデルはディシジョンツリーおよびマルコフモデルを組み合わせて構築した(図1)。まずはディシジョンツリーでスクリーニングによる疾患の有無と診断のタイミングを判定し、その後マルコフモデルで疾患固有の長期的な予後のシミュレーションを行った。ディシジョンツリーでは、スクリーニングによって疾患が早期に発見されるか、臨床的に発見されるか、あるいは疾患を持たない児であるかの3つのグループに分類することをモデル化した。NBSは出生後速やかに実施されるものと仮定した。現在日本で実施されているNBSプログラムでは4~6日以内に採血され、検査機関へ検体を

提出してから1週間程度で結果が得られるものとされていることから、同様のスケジュールで結果が得られることを想定している。スクリーニングの実施後、陽性症例については再検査を実施し、その後精密検査を実施することとした。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た。精密検査による確定診断を受けた場合、治療は最適なタイミングでの開始ができるものと仮定した。

マルコフモデルは、ポンペ病の長期的な予後モデル化するため、4つの健康状態(独歩不能、独歩可能、人工呼吸器を要する、死亡)を設定した。ポンペ病は、細胞内でのグリコーゲンを分解する酵素が先天的に不足することにより、筋細胞を中心にグリコーゲンが蓄積し、多様な症状を呈する疾患である。一方ですべての関心のある健康状態を定義することは、既存のエビデンスが不足から困難であると考えた。したがって、情報の利用可能性とQOLに大きな影響を与えると考えられる健康状態であることを考慮し、前述の4つの健康状態と設定した。

NBSプログラムについて比較対照に対する有用性を調査した報告は見つからなかった。日本における大規模なスクリーニング検査の単群調査が、2013年4月から2020年10月までの間に297,387人の新生児を対象に実施されていたため、この調査で報告された感度と特異度を用いた[6]。

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、スクリーニング検査費用および医療費(入院・外来医療費)を含めた。NBSプログラムとしての検査費用の正確な値の設定は困難であることから専門家の意見を参考に3,000円と設定した。ただし、自治体によって金額に変動が見られると考えられるため、この点は感度分析によって影響を評価した。精密検査の費用は診療報酬点数表よりライソゾーム病遺伝子検査38,800円と設定した。入院および外来医療費は商用レセプトデータを用いて、酵素補充療法の処方歴のあるポンペ病患者の月間医療費を算出した。人工呼吸器の費用については、人工呼吸器を設置する患者は、長期の療養を要すると考えられることから在宅医療において陽圧式人工呼吸器を設置するものとした。

効果の指標としてQALYを利用した。QOL値は

既存論文からのレビューを実施したが、乳児型のポンペ病に関する適切なQOLの論文は報告されていなかった。そこで、ポンペ病の治療薬である酵素補充療法の検証的試験において、遅発性ポンペ病のQOL値が報告されていたことからこの値を利用することとした[7]。

我が国においてNBSプログラムによる生存年に関する比較研究は報告されていなかった。台湾においてポンペ病を対象とした大規模なNBSプログラムの調査が実施されており、人工呼吸器の発生および生存期間のデータが報告されていたためこれを用いることとした[8]。ただし、台湾とはNBSプログラムの内容が異なっており、我が国へ外挿するには不確実性が伴う。この点については、感度分析によって取り扱うこととした。患者の長期的な生存に関しては生命表より取得した値を利用して算出した。

感度分析として各パラメータについて一次元感度分析を実施した。パラメータの変動範囲が文献より得られる場合はそれを利用し、単一のデータのみ得られる場合は±20%の範囲で変化させた。

(倫理面への配慮)

本研究は国立保健医療科学院の倫理審査委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

770,759名のコホートにおける疾患の発見数は2.4人であった。NBS検査実施なしに対するNBS実施ありの場合の増分費用は3,986円、増分効果は0.0000695 QALYであり、ICERは5,700万円/QALYであった。ポンペ病患者の生涯の獲得QALYsは、臨床的発見の場合は9.5 QALYs、NBSによる早期発見・早期介入の場合は30.2 QALYsであった。一次元感度分析の結果、ICERに主に影響を与えていたのは、ポンペ病の発生率、NBSの検査費用、健康状態が独歩可能な場合のQOL値、NBSの再検査率の順であった。特に、乳児型ポンペ病の発生率をおよそ30万人に一人から、10万人に1人へと設定を変更した場合、ICERは2,100万円/QALYへと減少した。NBSの検査費用を0円と設定した場合のICERは1,400万円/QALYであった

D. 考察

新生児を対象にポンペ病の乳児型の発見を目的としたNBSプログラムは、検査実施なしの場合と比較して経済性に課題があることが明らかとなった。最も結果に影響を与える要因は疾患の発生率であった。マルコフモデルから推計される臨床的に発見されたポンペ病患者とNBSにより早期発見されたポンペ病患者のQALYsはそれぞれ9.5と30.17であった。およそ20QALYもの差分があるにもかかわらず、発生率が非常に小さいために、結果として介入全体の増分QALYsに与える影響はわずかとなっていた。また、NBSプログラムの費用も結果への影響を与える要因であったが、NBSプログラムの検査費用を0円に設定したとしてもICERは1,400万円/QALY程度であった。Base caseの分析結果において、乳児型ポンペ病の発生率は30万人に1人程度と設定したが、感度分析において、10万人に1人と設定した場合においてもICERは2,100万円/QALYと依然として経済性に課題がある結果であった。乳児型ポンペ病は希少な遺伝的な疾患であり、臨床所見から診断の見逃しは発生しにくい疾患と考えられる。このことからNBSの実施によりこの疾患の発生率が大きく変化することは想定しにくい。一方で、他のライソゾーム系疾患と同時にNBSを行うことが技術的に可能であることから、他疾患との組み合わせによる影響を評価することが今後の課題と考える。

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。第1にNBSプログラムを実施したことによって、検査を実施しない場合に比して、どの程度の臨床的なメリットがあるのかについては定量的に明らかではない。本分析はNBSの早期発見、早期治療によるメリットがあるという患者背景の調整がないヒストリカルコントロールとの単純な比較情報をもとに推計した結果である。また、この大規模なNBSスクリーニング研究では、10年以上の長期的な観察結果が報告されているものの、NBSの対象となる疾患は生後から死亡までの生涯に関心があることから、長期的な治療の有効性に関する不確実性も存在している。第2に、本分析ではNBSの実施目的に合致した疾患である乳児型ポンペ病のみを対象としており、NBSプログラムの実施により、遅発型のポンペ病が多数発見される可能性があることを

考慮していない。遅発型のポンペ病患者の増加により、酵素補充療法を受ける患者が増加することが想定され、この影響については評価していない。臨床的に発見される遅発性ポンペ病患者の治療実態は明らかでなく、NBSの導入によりどの程度増加するのかについても想定が難しい。また、本分析とは別の観点から、症状がすぐにみられない遅発型のポンペ病患者をNBS時点で発見してしまうことの影響(過剰診断や症状がないのに診断を受けることとなる患者に対する心理的な負担等)についても十分な議論が必要である。第3の点は、QOL値については遅発性ポンペ病の海外の文献データのみしか得られなかった。諸外国とは健康関連QOLに関する考え方が異なる可能性があり、またQOL値は分析に影響を与える要因のため、本邦におけるQOL値を利用できることが望ましい。特に、小児に対するQOLの測定については世界的にみても様々な課題が認識されており、NBSの対象疾患を精緻に分析していくためには、今後解決すべき課題として取り組む必要があると考える。

E. 結論

本研究では日本の新生児を対象としてポンペ病の乳児型を発見するためのNBSプログラム実施の有無による費用効果分析を実施した。乳児型単独の発見を目的にNBSを実施する場合、その希少性やNBS検査費用が高額であることを理由に、効率性に課題があることが明らかとなった。将来的に、他のライソゾーム系疾患と組み合わせた場合の検討が重要と考えた。ただし、NBSプログラム実施の有用性に対する情報や、ポンペ病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さらなるエビデンスの収集が求められる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) [Konomura K](#), [Numakura C](#), Nakamura-Utsunomiya A, [Hoshino E](#), [Tajima G](#), [Kobayashi H](#), [Nakamura K](#), [Shimozawa N](#), [Bo R](#), [Shiroiwa T](#), [Shigematsu Y](#), [Fukuda T](#). Health-related quality of life and caregiver burden of pediatric patients

with inborn errors of metabolism in Japan using EQ - 5D - Y, PedsQL, and J - ZBI. *Qual Life Res* 2024;33:3323-3333.

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)
該当案件なし

参考文献

1. 小児慢性特定疾病情報センター「ポンペ(Pompe)病」, 小児慢性特定疾病情報センター, 2015年.
[https://www.shouman.jp/disease/details/08_06_097/\(2025/03/31\)](https://www.shouman.jp/disease/details/08_06_097/(2025/03/31))
2. Parenti G, Fecarotta S, Alagia M, Attaianese F, Verde A, Tarallo A, Gragnaniello V, Ziagaki A, Guimaraes MJ, Aguiar P, Hahn A, Azevedo O, Donati MA, Kiec-Wilk B, Scarpa M, van der Beek NAME, Del Toro Riera M, Germain DP, Huidekoper H, van den Hout JMP, van der Ploeg AT; and the MetabERN Subnetwork for Lysosomal Disorders. The European reference network for metabolic diseases (MetabERN) clinical pathway recommendations for Pompe disease (acid maltase deficiency, glycogen storage disease type II). *Orphanet J Rare Dis.* 2024 Nov 1;19(1):408. doi: 10.1186/s13023-024-03373-w. PMID: 39482698; PMCID: PMC11529438.
3. Parenti G, Fecarotta S, Alagia M, Attaianese F, Verde A, Tarallo A, Gragnaniello V, Ziagaki A, Guimaraes MJ, Aguiar P, Hahn A, Azevedo O, Donati MA, Kiec-Wilk B, Scarpa M, van der Beek NAME, Del Toro Riera M, Germain DP, Huidekoper H, van den Hout JMP, van der Ploeg AT; and the MetabERN Subnetwork for Lysosomal Disorders. The European reference network for metabolic diseases (MetabERN) clinical pathway recommendations for Pompe disease (acid maltase deficiency, glycogen storage disease type II). *Orphanet J Rare Dis.*

- 2024 Nov 1;19(1):408. doi:
10.1186/s13023-024-03373-w. PMID:
39482698; PMCID: PMC11529438.
4. Chien YH, Tsai WH, Chang CL, Chiu PC, Chou YY, Tsai FJ, Wong SL, Lee NC, Hwu WL. Earlier and higher dosing of alglucosidase alfa improve outcomes in patients with infantile-onset Pompe disease: Evidence from real-world experiences. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Apr 29;23:100591. doi:
10.1016/j.ymgmr.2020.100591. PMID:
32373469; PMCID: PMC7193123.
 5. 但馬剛, 此村恵子. 新規疾患の新生児マスキリーニングに関する海外と我が国の現状と課題. *日本小児科学会雑誌*, 126(1) 25-34, 2022.
 6. Sawada T, Kido J, Sugawara K, Momosaki K, Yoshida S, Kojima-Ishii K, Inoue T, Matsumoto S, Endo F, Ohga S, Hirose S, Nakamura K. Current status of newborn screening for Pompe disease in Japan. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Dec 18;16(1):516. doi:
10.1186/s13023-021-02146-z. PMID:
34922579; PMCID: PMC8684119.
 7. MacCulloch A, Griffiths A, Johnson N, Shohet S. Health-Related Quality-of-Life Utility Values in Adults With Late-Onset Pompe Disease: Analyses of EQ-5D Data From the PROPEL Clinical Trial. *J Health Econ Outcomes Res.* 2024 Sep 18;11(2):80-85. doi:
10.36469/001c.121928. PMID: 39318718; PMCID: PMC11420789.
 8. Chien YH, Lee NC, Chen CA, Tsai FJ, Tsai WH, Shieh JY, Huang HJ, Hsu WC, Tsai TH, Hwu WL. Long-term prognosis of patients with infantile-onset Pompe disease diagnosed by newborn screening and treated since birth. *J Pediatr.* 2015 Apr;166(4):985-91.e1-2. doi:
10.1016/j.jpeds.2014.10.068. Epub 2014 Nov 4. PMID: 25466677.

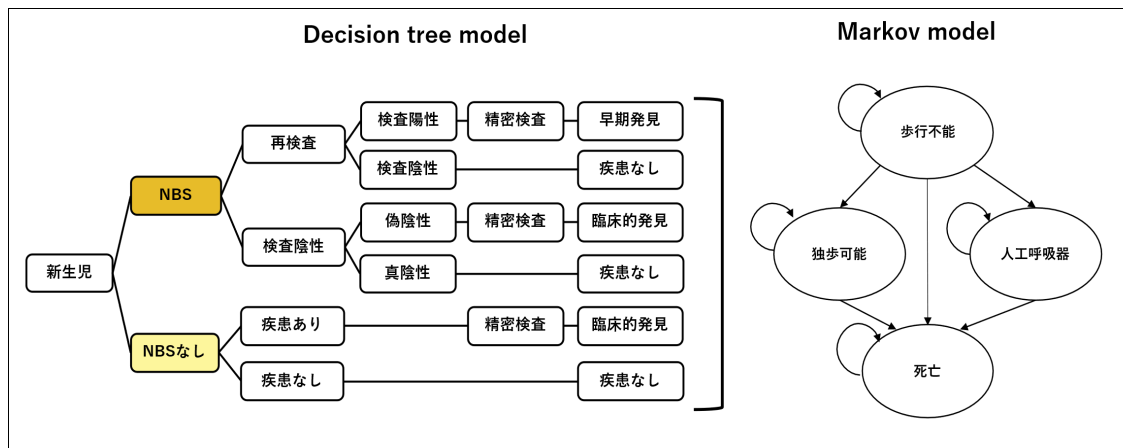


図 1. 分析モデル