

分担研究課題名
新生児マススクリーニングに関する研究

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スクリーニング研究室・室長）

研究要旨

公的事業としての新生児マススクリーニングは、有用性検証や対象拡大などのための仕組みを備える必要がある。その一環として、受検の説明同意文書の標準化や、新規対象選定の基準づくりに取り組んだ。現状でデータ収集が可能な課題としては、発見患者のQOL調査やMCAD欠損症・VLCAD欠損症患者の予後調査を進め、後者では良好な結果を確認した。

研究協力者氏名

岡田 賢

広島大学大学院医系科学研究科
小児科学・教授

香川 礼子

広島大学病院小児科・医科診療医

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

原 圭一

国立病院機構呉医療センター小児科・医

長

宇都宮 朱里

県立広島病院小児科・部長

重松 陽介

福井大学医学部小児科・客員教授

湯浅 光織

福井大学医学部小児科・特命助教

山口 清次

島根大学医学部小児科・特任教授

沼倉 周彦

山形大学医学部附属病院小児科・講師

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

1) 現行スクリーニング対象疾患のQOL調査

2017～2019年度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」(研究代表者：但馬剛)では、タンデムマス法を導入

した新生児マススクリーニングが、ガスリー法に比べて費用対効果に優れるという結果を得たが、この分析は先行文献等に依拠した多くの仮定を含んでいた。中でも特に重要な評価因子である、新生児マススクリーニングで発見された患者のQOLについては、国内・海外を通じて本格的な検討に基づく知見は報告されていないことから、実際の国内患者でのデータを提示する。

2) 現行スクリーニング発見患者情報の集約・追跡体制の構築

スクリーニングで発見された患者情報の集約を長期的に継続させるには、そのための内容が受検時の説明・同意手続きに含まれるようにする必要があるが、実際には自治体ごとに取り決められているのが現状であり、記載内容の標準化を図る。

3) 脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積・発見患者の予後調査

脂肪酸代謝異常症は、長時間の空腹回避など低コストの方法で、重度障害～死亡に至りうる危険な急性発症を予防できる、新生児マススクリーニングの好適疾患群である。我々が酵素活性測定と遺伝子解析による確定診断を続けてきたMCAD欠損症・VLCAD欠損症は、タンデムマス法によるスクリーニングの自治体事業化以降、発見患者数が急激に増加しており、スクリーニングの有用性を検証する。

4) 新規スクリーニング対象疾患を選定する

ための評価基準の策定

2019年度AMED成育疾患克服等総合研究事業「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」では、米国での対象疾患リスト(Recommended Uniform Screening Panel; RUSP)選定用スコアリング法を援用して、各候補疾患の公的スクリーニング対象としての適合性をスコア化して比較した。わが国独自の評価基準を明確にする必要がある。

B. 研究方法

1) 現行スクリーニング対象疾患のQOL調査

山形大学小児科と国立保健医療科学院の共同研究として、小児(8~15歳, EQ-5D-YおよびPedsQOLを使用)と成人(16歳以上, EQ-5D-5LおよびSF-36を使用)を対象とする調査を2019年度に開始しており、2021年3月まで調査票の回収を継続する。回収目標数は、小児250例+成人50例である。

2) 現行スクリーニング発見患者情報の集約・追跡体制の構築

成育医療研究開発費「自治体の枠を超えた新生児マススクリーニングの標準化・効率化に関する研究」と連携して、地域ブロック(北海道・東北/関東・甲信越/中部/近畿/中国/四国/九州・沖縄)単位で研究協力者を配置し、受検時の説明・同意手続きの標準化について検討した。

3) 脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積・発見患者の予後調査

1997年4月から2019年12月までに確定診断したMCAD欠損症・VLCAD欠損症の新生児マススクリーニング発見症例について、担当医へのアンケートによる予後調査を実施した。

4) 新規スクリーニング対象疾患を選定するための評価基準の策定

AMED成育疾患克服等総合研究事業「新生児マススクリーニング対象拡充のための疾患選定基準の確立」と連携して、各候補疾患の専門家に加えて、産科・人類遺伝学など中立的な立場からの意見も反映される班員構成とし、RUSP選定のスコアリング法を参考に、疾患頻度や臨床病型、発症前スクリーニングがもたらす心理社会的影響など、わが国の特

徴を考慮した評価基準について検討した。

3) 脂肪酸代謝異常症例の予後調査

(倫理面への配慮)

- 1) QOL調査：山形大学の倫理承認を取得して実施した。
- 3) 脂肪酸代謝異常症例の予後調査：診断データが集積されている広島大学の倫理承認を取得して実施した。

C. 研究結果

1) 現行スクリーニング対象疾患のQOL調査

2021年2月末までに、小児60例+成人77例から回答が得られた。2021年度より集計・分析を行う。

2) 現行スクリーニング発見患者情報の集約・追跡体制の構築

各自治体の「新生児マススクリーニング中核医師」を介して、説明・同意手続きの現状に関する情報を収集した。独自の書類が確立している自治体が多数あることから、最小限の標準化として、以下の2項目の追記を要請した。

- ・ ○○(自治体名)では、新生児マススクリーニングで要精密検査となった赤ちゃんの追跡調査を行ないます。精密検査病院の協力によって、本当に病気が確認されたか、そうであれば早期発見によって健康に育っているか、などを調べます。この調査を続けることで、新生児マススクリーニングをよりよいものにしていくことが可能となります。
- ・ 残った検体は○年間保存し、スクリーニング検査の改善や、母子保健・疾病予防の向上などのために利用させていただく可能性があります。具体的には、個々の利用目的ごとに、医学倫理や個人情報保護等に関する法令に従って可否が決定され、実施に際しては拒否の機会が適切に提供されます。

記載内容の修正には否定的な自治体がある一方で、標準版があれば利用したいという自治体もあり、説明・同意書全体の標準版も作成した。今後、日本マススクリーニング学会での検討に付した上で、各自治体への採用を働きかける方針である。

3) 脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積・
発見患者の予後調査

MCAD 欠損症 75 例中 48 例・VLCAD 欠損症 84 例中 50 例から回答が得られ、MCAD 6 例・VLCAD 1 例で低血糖が観察されていたが、これに起因する精神発達遅滞例や死亡例はなく、両疾患の新生児マススクリーニングは、急性低血糖発症による中枢神経障害や死亡の予防に有用と評価された。

4) 新規スクリーニング対象疾患を選定するための評価基準の策定

「階層分析法」による各項目の重み付けを行うことを前提に、大項目 5、中項目 14 の下に個々の小項目を置いて原案を作成した。

大項目 1. 疾患の疫学・自然歴が明らかである

＞中項目×3＞小項目 12

大項目 2. 検査方法が確立している

＞中項目×6 ＞小項目 18

大項目 3. 治療方法が確立している

＞中項目×3 ＞小項目 9

大項目 4. 継続的な診療体制が整っている

＞中項目×2 ＞小項目×6

大項目 5. 診断や治療にかかる費用に対して

見合った治療効果が得られる

＞中項目なし

今後、この評価項目リストを各候補疾患の関連学会員に提示し、「階層分析法」の手法である「一対比較」への協力を要請、収集した一対比較データによって、各評価項目の重み付けを行う計画である。

D. 考察

1977年度にガスリー法で始まった新生児マススクリーニング事業は、2013年度から導入されたタンデムマス法によって、対象が6疾患から20疾患へ拡大した。さらに近年、新たな検査法・治療法の実用化によって、従来の代謝・内分泌疾患の枠を超えた新規疾患のスクリーニングが期待されている。このように、医学研究・医療技術の進歩によって新生児マススクリーニングがカバーする疾患領域が拡大する一方、事業の有用性の検証

(それに必要となる情報集約) や、新規疾患スクリーニングの事業化など、行政面での制度設計は不十分な状況が続いている。成育基本法の成立を後押しに得て、対象疾患選定から事業評価までの全体を視野に入れた仕組みづくりを進める必要がある。

E. 結論

新生児マススクリーニング事業の有用性検証に必要となる、発見患者情報集約のための条件整備や、新規対象選定のための基準策定などの取り組みを進めた。現状で可能な具体的データ収集として、発見患者 QOL調査やMCAD欠損症・VLCAD欠損症患者の予後調査を行い、後者では良好な結果を確認した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hirashio S, Kagawa R, Tajima G, Masaki T. A classic variant of Fabry disease in a family with the M296I late-onset variant. CEN Case Rep. 2021;10(1):106-110
- 2) 山口清次, 但馬剛. 新生児マススクリーニングの全国標準化. 公衆衛生情報. 2020;50(4):10-12
- 3) 但馬剛, 原圭一, 宇都宮朱里, 香川礼子, 佐倉文祥. 有機酸代謝異常症. 小児科. 2020;61(10):1359-1364
- 4) 但馬剛, 佐倉文祥, 原圭一. 脂肪酸代謝異常症. 小児科診療. 2021;84(2):181-186
- 5) 但馬剛, 香川礼子. 先天性門脈-体循環シャントによる高ガラクトース血症. 小児科診療. 2021;84(2):279-283
- 6) 但馬剛. 海外の新生児マススクリーニングと日本における対応. 周産期医学. 2021;51(2):275-279

2. 学会発表

- 1) 香川礼子, 但馬剛, 原圭一, 佐倉文祥, 宇都宮, 岡田賢, 深尾敏幸. 新生児マススクリーニングで発見されるプロピオン酸血症患者の心臓合併症に関する調査. 第123回日本小児科学会学術集会, 神戸市(オンライン開催), 2020.8.21-23
- 2) 宇都宮朱里, 香川礼子, 津田玲子, 岡田賢, 原圭一, 吉井千代子, 西村裕, 前田

- 堂子, 但馬剛. 広島県下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スクリーニング研究. 第123回日本小児科学会学術集会, 神戸市(オンライン開催), 2020. 8. 21-23
- 3) 原圭一, 但馬剛, 岡田賢, 湯浅光織, 重松陽介. マスクリーニング陽性者のCPT2 遺伝子診断. 第123回日本小児科学会学術集会, 神戸市(オンライン開催), 2020. 8. 21-23
- 4) 但馬剛, 長谷川有希, 湯浅光織, 佐倉文祥, 香川礼子, 宇都宮朱里, 原圭一: タンデムマス・スクリーニングで発見される軽症例への対応. 第47回日本マススクリーニング学会, シンポジウム2「タンデムマス・スクリーニングの問題点」, 岐阜市(オンライン開催), 2020. 9. 25-26
- 5) 重松陽介, 湯浅光織, 杉原啓一, 但馬剛. タンデムマス法新生児スクリーニング用紙血キャリブレーション作成の試み. 第47回日本マススクリーニング学会, 岐阜市(オンライン開催), 2020. 9. 25-26
- 6) 香川礼子, 佐倉文祥, 宇都宮朱里, 原圭一, 吉井千代子, 藤原紗季, 田中広美, 但馬剛, 岡田賢. 新生児マススクリーニングにて発見された胆道閉鎖症の3例. 第47回日本マススクリーニング学会, 岐阜市(オンライン開催), 2020. 9. 25-26
- 7) 佐倉文祥, 香川礼子, 宇都宮朱里, 原圭一, 但馬剛, 岡田賢. MCAD 欠損症・VLCAD 欠損症の予後調査. 第47回日本マススクリーニング学会, 岐阜市(オンライン開催), 2020. 9. 25-26
- 8) 宇都宮朱里, 神野和彦, 香川礼子, 坂田園子, 岡田賢, 原圭一, 宮河真一郎, 但馬剛. 21 水酸化酵素欠損症患者における出生年代別にみた糖質コルチコイド量と成長経過の検討第. 第47回日本マススクリーニング学会, 岐阜市(オンライン開催), 2020. 9. 25-26
- 9) 松本裕子, 諏訪亜季子, 多田達史, 小亀恵, 三浦浩美, 舟越和代, 但馬剛. NBS 陽性児と家族への支援の輪を広げ、地域をつくる. 第47回日本マススクリーニング学会, 岐阜市(オンライン開催), 2020. 9. 25-26
- 10) 但馬剛. 拡大する新生児マススクリーニング: ガスリーからタンデムマスへ/新規候補疾患の現状と課題. 第227回大阪小児科学会, 大阪市(会場からのライブ配信), 2020. 9. 27
- 11) 但馬剛. ファブリー病診断の難しさ: 他のライソゾーム病との比較から. JCR 先天代謝セミナー in 広島 web 講演会, 広島市(会場開催+ライブ配信), 2020. 10. 5
- G. 知的財産権の出願・登録状況
該当案件なし。