

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
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。現行対象疾患については、(1)患者 QOL 調査結果の分析を完了するとともに、(2)発見患者情報の集約・追跡、(3)脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積については、前年度からの取り組みを継続した。新規スクリーニングについては、(4)対象疾患選定の評価基準を取りまとめた。今後は個々の現行・新規疾患について、この基準に沿って評価するために必要な知見を集積するための取り組みが必要となる。

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・助教

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

広島市立北部医療センター安佐市民病院
小児科・部長

重松 陽介

福井大学医学部医学科・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

島根大学医学部医学科・客員教授

沼倉 周彦

埼玉医科大学病院ゲノム医療科/小児科・
准教授

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

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) 現行新生児マススクリーニングによる発見患者情報の集約と追跡

現行の新生児マススクリーニングは自治体事業（都道府県・政令市）であり、全国のスクリーニング発見患者情報を集約・追跡する仕組みは確立していない。その前提となる「受検時の説明・同意書類の標準化案」を 2020 年度に策定したが、自治体事業への採用が直ちに進む状況とはなっていない。このような現状で、事業の有用性評価の資料として、可能な限りの患者情報を集める。

3) 脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積

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。中でも我が国での頻度が比較的高い MCAD 欠損症・VLCAD 欠損症・CPT2 欠損症について、我々はアシルカルニチン分析・酵素機能評価・遺伝子解析による確定検査を提供しており、臨床病型・発症リスクの大きさを評価するための生化学所見・残存酵素機能・遺伝子型のデータを集積する。

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

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

新たな検査法や治療法の実用化を受けて、新生児マススクリーニングの新規対象候補疾患が増加しているが、公的事業化の明確な仕組みはないのが現状である。我が国の実情に即した選定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、2022 年 3 月末で調査票の回収を終了し、集計・分析を行った。

2) 現行新生児マススクリーニングによる発見患者情報の集約と追跡

各自治体に選任を依頼している、新生児マススクリーニングに関する情報を取りまとめる「中核医師」を対象として、2021 年度発見患者の診断病名と、2019 年度発見患者の予後情報に関するアンケート調査を実施した。

3) 脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積

全国各地の新生児マススクリーニングあるいは各種症状の精査で、MCAD 欠損症・VLCAD 欠損症・CPT2 欠損症が疑われた症例について、血清アシルカルニチン分析・リンパ球酵素活性測定・単核球脂肪酸代謝能測定・遺伝子解析を実施した。

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

前年度に確定させた評価項目リスト（大項目 5>中項目 14>小項目 50）について、医療系学会・団体、患者家族会、医療系学生、自治体母子保健所管部門等を対象とするウェブアンケート方式で、階層分析法の手法である各項目同士の「一対比較」データを 4 月まで収集し、集計・分析した。

（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) 発見患者情報調査および脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積：国立成育医療研究センターの承認を得て実施した。

4) 新規スクリーニング対象疾患選定基準に関する「一対比較」ウェブアンケート：国立保健医療科学院の承認を得て実施した。

C. 研究結果

1) 現行スクリーニング対象疾患の QOL 調査

小児（8 歳以上）66 名、成人 90 名を解析対象とした。健康関連 QOL を低下させる主要因は発達障害であり、発達障害の無い小児患者の健康関連 QOL は一般集団と同等であった。成人患者も同様の傾向を示した。

2) 現行新生児マススクリーニングによる発見患者情報の集約と追跡

今回から中央一括審査を申請(11月21日)したところ、承認が2月8日にずれ込んだ。この調査は自治体に事前了承を得る必要があるため、年度末の実施は難しく、年度明けてから実施することとした。

全国での情報共有を促進する取り組みとして、各自治体の母子保健所管部門・マススクリーニング中核医師・検査技術者等が参加する「第 6 回新生児スクリーニング全国ネットワーク会議」を開催した際(2023年2月3日)、以上の経緯について説明し、調査への協力を要請した。

3) 脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積
酵素活性測定・遺伝子解析による診断
(罹患例数/測定例数)

MCAD (5/6), VLCAD (16/23), CPT2 (5/11)

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

専門家集団による試行(n=19)では、予想通り「早期治療の有効性」や「費用対効果」に関する項目の評価が高くなっていった一方、「自然歴が明らかなこと」や「診療ガイドラインが整っていること」など、低評価に過ぎると思われる項目が見受けられた。「一対比較」は回答者の意思を反映する性質があるため、そのような条件が揃う以前から、新規疾患スクリーニングの実現を目指してきた専門家集団による評価ゆえの偏りと考えられた。

一対比較への参加者の属性を多様化したウェブアンケートでは、大・中項目の一対比較まで完遂した143名分の回答を分析し、上記のような偏りが緩和された結果が得られた。これに基づいて各評価項目を重み付

けし、専門家による議論を経て配点を確定して、新規対象疾患選定の評価基準案として報告することとした。

D. 考察

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し、これへの対応として新規対象疾患の評価基準案を取りまとめた。今後の運用方法として、日本小児科学会小児慢性特定疾病委員会内に設置された「新生児マススクリーニング検討小委員会」にて、新規スクリーニングに関する申請資料を評価し、学会からの政策提言につなげることを想定している。

評価基準案は作成したものの、その各項目に沿って個々の疾患を採点するための具体的な知見は、十分に集積されていないのが実情である。来年度からは、全国各自治体にわたって研究分担者・協力者を配置し、評価に必要な情報を収集する取り組みが必要である。

E. 結論

新生児マススクリーニングの対象は多様な稀少疾患群であるため、対象疾患選定から事業評価までの全体を視野に入れて、自治体の枠を超えた仕組みづくりを進める必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Osawa Y, Kobayashi H, Tajima G, Hara K, Yamada K, Fukuda S, Hasegawa Y, Aisaki J, Yuasa M, Hata I, Okada S, Shigematsu Y, Sasai H, Fukao T, Takizawa T, Yamaguchi S, Taketani T. The frequencies of very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency genetic variants in Japan have changed since the implementation of expanded newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2022;136(1): 74-79, doi: 10.1016/j.ymgme.2022.03.009.
- 2) 知念安紹, 仲村貞郎, 名嘉山賀子, 吉田朝秀, 高山良野, 原圭一, 但馬剛, 柳久美子, 要匡, 中西浩一. 沖縄県の新生児タンデムマススクリーニング開始前後の脂肪酸代謝異常症. *日本マススクリーニング学会誌*, 2022;32(3):318-324.
- 3) 但馬剛, 香川礼子, 宇都宮朱里. 小児疾

患診療のための病態生理 3: プロピオン酸血症. *小児内科*, 2022;54(増):101-105.

- 4) 但馬剛. 新生児マススクリーニングの対象疾患は多い方がよいのか? 金子一成(編) *小児科診療 Controversy*, 中外医学社, 東京, 2022, pp.270-274.
- 5) 但馬剛, 酵素活性測定. 窪田満(編) 外来で見つける先天代謝異常症-シマウマ診断の勧め, 中山書店, 東京, 2023, pp.261-267.
- 6) 但馬剛. 新生児マススクリーニング. 五十嵐隆, 中林正雄, 竹田省(編) *母子保健マニュアル*, 南山堂, 東京, 2023, pp.280.

2. 学会発表

- 1) 香川礼子, 但馬剛, 佐倉文祥, 宇都宮朱里, 原圭一, 森田理沙, 真田和哉, 田原昌博, 宇都宮裕人, 湯浅美織, 重松陽介, 笹井英雄, 岡田賢. 心筋症・QT延長症候群におけるプロピオン酸血症罹患状況の調査. 第125回日本小児科学会学術集会, 郡山市, 2022/4/15.
- 2) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. 新生児マススクリーニング対象拡充に関する国内外の現状と我が国での選定基準策定の取り組みについて. 第125回日本小児科学会学術集会, 分野別シンポジウム15「拡大新生児マススクリーニングの展望と課題: 新規候補疾患のエビデンス」, 郡山市, 2022/4/17.
- 3) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. 新生児マススクリーニング新規対象疾患の選定基準策定に関する検討. 第125回日本小児科学会学術集会, 郡山市, 2022/4/17.
- 4) 但馬剛. 新生児マススクリーニングの今後: よりよいものとするために. 第64回日本小児神経学会学術集会, 小慢・指定難病に関する委員会主催セミナー「脊髄性筋萎縮症の新生児マススクリーニング: 現状と課題」, 高崎市, 2022/6/2.
- 5) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. 公的支援に向けての政策的な選定基準作成. 第64回日本小児神経学会学術集会, シンポジウム8「難治性小児神経疾患の新生児スクリーニング国内新規導入の現状と課題」, 高崎市, 2022/6/3.
- 6) 此村恵子, 沼倉周彦, 但馬剛, 白岩健, 福田敬. 先天性代謝異常症患者を対象とした健康関連 QOL 調査. 第49回日本マススク

- リーニング学会学術集会，大阪市，2022/8/26.
- 7) 但馬剛，此村恵子，福田敬，星野絵里. 新規スクリーニング対象疾患の選定基準策定に関する検討(続報). 第 49 回日本マススクリーニング学会学術集会，シンポジウム 2「どないすんねん！日本の新生児スクリーニングを考える」，大阪市，2022/8/27.
- 8) 但馬剛，此村恵子，福田敬，星野絵里. Study on criteria to add new target diseases to nationwide newborn screening in Japan (新規スクリーニング対象疾患の選定基準策定). 第 63 回日本先天代謝異常学会学術集会，モーニングセミナー 3 “Current Situation and Perspectives of Expanded Newborn Screening, 熊本市，2022/11/26.
- 9) 但馬剛. 新生児マススクリーニング対象拡充に関する国内外の現状と我が国での選定基準策定の取り組みについて. 福岡大学小児科クリニカルカンファレンス，福岡市，2022/12/19.
- 10) 但馬剛. 新生児マススクリーニング新規対象疾患選定基準策定の取り組みと DNA 検査によるスクリーニングの展望について. 第 45 回日本小児遺伝学会学術集会，シンポジウム 1「新生児スクリーニング：タンデムマス法と DNA 検査の融合」，東京都，2023/1/28.

G. 知的財産権の出願・登録状況
該当案件なし。