

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号：2020C-1

課題名：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

主任研究者 (所属施設) 国立成育医療研究センター
(所属・職名 氏名) 研究所マススクリーニング研究室 但馬 剛

(研究成果の要約) 自治体事業として実施されている新生児マススクリーニングでは、地域間での品質格差が課題となっている。全国的な均てん化を図るため、本研究開発では(1)マススクリーニング受検の説明・同意手続きの標準化、(2)発見患者情報の収集、(3)全国ネットワーク会議の開催、(4)タンデムマス法によるスクリーニング検査の標準化、の各課題に取り組んだ。(1)では説明・同意文書の標準版(案)を作成し、今後普及を図りたい。(2)(3)は各自治体で選任された「中核医師」の協力・連携に依拠したスキームであり、今年度初めてオンライン会議方式を採用したことで、安定的に継続できる目処が得られた。(4)では分析機器・内部標準試薬キットの違いなどによる検査施設間差を解消するべく、標準物質を添加した濾紙血検体をキャリブレーションとする手法を検討し、今後の実用化につながる基礎的成果が得られた。

1. 研究目的

わが国の新生児マススクリーニングは、1977年度から国の事業として開始された後、2001年度から一般財源化されて自治体事業となっている。2014年に検査法がガスリー法からタンデムマス法へ移行し、対象は従来の6疾患から20疾患に拡大した。しかし個々の対象疾患の頻度は非常に低いため、自治体単位での患者数は非常に少なく、事業評価・効率化・患者家族へのサービス向上などが困難となっている。また自治体間でも、規模・専門家の有無・行政担当者の方針などによって、事業の品質に格差が生じる傾向にある。

新生児マススクリーニングの有用性の検証に関しては、2002年度までは治療用ミルク供給の窓口である「恩賜財団母子愛育会特殊ミルク事務局」によって、特殊ミルクが供給された患者の経過・予後に関する調査が行われていた。しかし、2001年の自治体事業化に続いて、2003年の個人情報保護法成立以降、発見患者の系統立った情報収集は極めて困難になっている。

タンデムマス法の全国導入を機に増加した対象疾患について、発見患者の臨床経過について、自治体の枠を超えて全国レベルで把握し、NBS事業の有用性を検証するとともに、患者家族と医療現場へ情報を

フィードバックすることへの要請は高まっており、全国的な情報集約を実現する方法・枠組みの構築が必要である。タンデムマス法による新生児マススクリーニングは、多数の希少な先天代謝異常症を対象とするため、自治体単位での事業評価は難しく、全国レベルで発見患者情報を集約する必要がある。本研究では、各自治体で選定された「中核医師」を対象とするアンケート調査の実施と、結果共有のための全国会議の開催によって、事業評価の基盤となる、正確な発見患者数と診断名に基づく臨床経過情報の集約を実現する。

2. 研究組織

主任研究者	但馬 剛	成育医療研究センター
分担研究者	窪田 満	成育医療研究センター
	山口 清次	島根大学
	小林 弘典	島根大学
	沼倉 周彦	山形大学
	笹井 英雄	岐阜大学
	李 知子	兵庫医科大学
	濱田 淳平	愛媛大学
	知念 安紹	琉球大学
研究協力者	大浦 敏博	東北大学
	重松 陽介	福井大学

3. 研究成果

本年度の研究は、(1) マスクリーニング受検の説明・同意手続きの標準化、(2) 発見患者情報の収集、(3) 全国ネットワーク会議の開催、(4) タンデムマス法によるスクリーニング検査の標準化、を具体的な課題に設定した。

(1) 説明・同意書手続きの標準化

スクリーニング受検に際しての説明・同意手続きは、発見患者情報を取得するための基礎となることから、全国的な情報集約には、手続き内容の標準化が望まれる。本課題では、都道府県を「北海道・東北」「関東・甲信越」「中部(三重県を含む)」「関西」「中国」「四国」「九州・沖縄」の7地域ブロックに分け、各ブロックの説明同意手続きの現状について、分担研究者を割り当てて調査した。

その結果、独自に作成・使用している文書を用いている自治体からは、記載の変更は困難」とする回答が多かったが、「標準版が提供されるなら利用したい」という意向の自治体も少なからず認められた。これを受けて、当研究班として「標準版」説明・同意書(案)および、説明用資料(案)を作成した。今後は日本マススクリーニング学会等での修正を経て、理解を得られる自治体から順次普及を図りたい。

(2) 発見患者情報の収集

各自治体の新生児マススクリーニング中核医師を対象に、2019年度出生の新規発見患者情報と、以前の調査で把握していた2017年度発見患者の経過情報を収集するアンケート調査を実施した。

2019年度出生分については29都道府県から回答が得られ、49.5万出生中56例(アミノ酸代謝異常症29例、有機酸代謝異常症20例、脂肪酸代謝異常症7例)の患者発見が確認された(頻度1/8,847出生)

2017年度出生分の追跡調査では、先行研究で把握されていた患者123例中66例(53.7%)について回答が得られた。生存が確認できたのは57例で、9例は転居、転院などで不明という回答であった。この57例の発育発達状態は、正常範囲50例、軽度発達

遅滞4例、中等度発達遅滞2例、判定困難1例となった。

新規患者の発見率は、試験研究当時から1/9,000出生程度で安定しており、中核医師を介する調査方法はうまく機能していると考えられるが、追跡調査については、わずか3年後で半数程度しか情報が把握できない結果となった。これは、自治体事業化以降、都道府県をまたぐ移動(里帰り出産を含む)があると、行政レベルでは情報が引き継がれないという制約に根ざしており、その克服には調査スキームのさらなる工夫が必要である。

(3) 全国ネットワーク会議の開催

2015年度から2019年度にかけて、日本公衆衛生協会補助事業(分担事業者:島根大学医学部特任教授・山口清次)にて、各自治体に「新生児マススクリーニング連絡協議会」の設置と、その中心となる「新生児マススクリーニング中核医師」の選定を要請するとともに、中核医師が一堂に会する「全国ネットワーク会議」の開催による全国での情報共有を図ってきた。今年度は本研究開発課題としてこれを引き継ぐ形で、第4回目となる全国ネットワーク会議を開催した。参加者による共有を図るべく、以下の6演題にて情報提供を行った。

- ・ 全国ネットワーク会議の今後の在り方(山口清次)
- ・ 新規疾患スクリーニングの現状と課題(但馬剛)
- ・ 愛知県のマススクリーニングの現状と課題(藤田医科大学小児科教授・伊藤哲哉)
- ・ 鹿児島県のマススクリーニングの現状と課題(鹿児島大学小児科助教・丸山慎介)
- ・ 重症複合免疫不全症(SCID)スクリーニングの現状(名古屋大学小児科講師・村松秀城)
- ・ 脊髄性筋萎縮症(SMA)スクリーニング試験研究の現状(千葉大学予防医学センター特任教授・羽田明)

今回は新型コロナウイルス感染症流行への対策上、初めてオンライン会議としたことで、45都道府県から中核医師をはじめとする医師63名が参加した他、全67自治体(47都道府県+20政令市)中35自治体から、

母子保健担当者・保健師・スクリーニング検査関係者 50 名の参加が得られた。この取り組みは参加者の旅費のための財源確保が課題となってきたが、今後はオンライン方式で安定的に開催できる目処が立ったことから、長期継続的な活動とすることによって、この枠組みによる全国レベルの情報共有体制を定着させ、NBS 事業の均てん化を促進したい。

4) タンデムマス法によるスクリーニング検査の標準化

タンデムマス法による新生児マススクリーニングでは、カラム分離を行わないフローインジェクション (FI) 法でのタンデムマス分析 (MS/MS) が行われているため、検査施設の機器や内部標準キットに依存する測定値差が生じやすい。これは、サンプル調製法や機器整備の違いと必ずしも関係していないので、“測定原器 (キャリブレータ)”としてのろ紙血を用いた校正操作が必要と考えられる。一方、カラム分離を行う

LC-MS/MS 法は国際的に高精度な分析法として認められているので、外部精度管理試験用ろ紙血の代謝物濃度を LC-MS/MS 法で測定し、校正のためのろ紙血キャリブレータの開発を試みた。

LC 分析条件の最適化に難渋したが、SI トレーサブル標品を用いた今回のデータは、暫定値ながら現行スクリーニング検査施設での平均的な測定値の妥当性を示唆するものであった。今後さらに分析条件を最適化して、信頼度の高いキャリブレータろ紙血を全国の検査施設に提供したい。

4. 研究内容の倫理面への配慮

以上の取り組みのうち、(2) 発見患者情報の収集については、国立成育医療研究センターにて、研究課題名「新生児マススクリーニングで発見された患児の登録と経過追跡に関する研究」として倫理審査を申請し (受付番号 2020-205)、2020 年 11 月 16 日付で承認を得て実施した。