

札幌市におけるマスキリーニング事業の評価

野町祥介

1. はじめに

マスキリーニングは、疾病予防、傷害防止、寿命の延長、身体的・精神的健康の増進を目的とした科学、すなわち予防医学において、「二次予防」に分類されるもので、検査を通じて疾患の疑いを指摘し、早期に診断することで治療や保健指導などの対策を行い、疾病や傷害の重症化を防ぐ対策の一環として公的に実施される保健施策である。札幌市においては、早くから公衆衛生の向上における二次予防の重要性に注目し、1977年にはフェニルケトン尿症を対象とした新生児マスキリーニングを開始した。以来全国に先駆けて検査法の開発、対象疾患の拡充、精度の向上、システムの整備を行ってきた。2005年には国内の自治体としてははじめて、新生児マスキリーニングにタンデム質量分析計による検査を導入するパイロット・スタディを開始（2011年に事業化）し、その結果、対象疾患数は26に拡充した。また神経芽腫検査を1981年（2017年に休止）に、胆道閉鎖症検査を2001年に、いずれも国の通知や法制化に先んじる形で開始している。

また、札幌市では、1997年から、採血を行う産科医療機関、診断・治療を行う専門医療機関と事業主管部局等による連絡会議を、年に1回以上開催し、検査成績、治療成績に関する情報交換を行う他、事業全般に関する助言・提案を相互に行い、事業を継続的にレベル・アップする体制を整備している。加えて、2005年のタンデム質量分析計によるパイロット・スタディの開始に合わせて、小児慢性特定疾病登録事業の医療意見書により、マスキリーニングの効果を評価する「追跡調査」

を実施する体制を整備し、登録患者とマスキリーニングの履歴を突合することで、科学的に事業評価を行う体制を確保した。この連絡会議と追跡調査を中心とした事業評価システムは、PDCAサイクルとして機能し、疾患の疑いを判定するためのカットオフ値の検討や、検査を受ける保護者への情報提供のあり方、医療機関への抗生物質の使用に関する啓発などに効果を発揮している。

このうち、市民への啓発に関しては、ホームページの整備に加え、受検する保護者向けのリーフレットやパンフレットを作成・配布しているが、これに加えて2005年からは検査及び検査使用済検体の研究使用に関する同意を、保護者の自署による書面で取得できる体制を整えた。これらの同意に基づく研究の実施にあたっては、2008年に倫理審査委員会を整備し、コンプライアンス面でも適切な環境を確立している。これらの札幌市の取り組みは、マスキリーニング学会や厚労省研究会議で繰り返し報告している。近年では、札幌市の新生児マスキリーニングのパンフレット及び同意書が、NPO法人タンデムマス・スクリーニング普及協会と一般財団法人健やか親子支援協会が中心となって2018年から全国利用を目指して作成を進めている「新生児マスキリーニングの保護者向け説明資料」のモデルケースの一つとして参考にされている。

一方で、マスキリーニング事業は、単なる「検査事業」ではなく、国策による「子どもの成育段階で起こる障害発生の予防事業」とされる¹⁾。公的事业であるマスキリーニング事業は、主管する自治体が管理し、常に事業評価を行うことが求

められる。札幌市においては、上述の連絡会議での報告のほか、年報等にその成果をまとめて、ホームページ上でも閲覧可能な状況を担保することに努めている。

今回、札幌市が、マススクリーニング各事業において積極的に改良・改善に取り組んできたことを踏まえ、その独自性、対象疾患の希少性、専門性等を鑑みながら、2005年から2016年までの追跡調査のデータをまとめて、公的事業としての適切性について評価を行うこととした。当該評価においては、先行する論文・報告等を参照し、明確な根拠のある数字に基づくものとする中で、その科学的正当性を担保するよう心掛けている。

2. 札幌市のマススクリーニング事業の根拠と特徴

札幌市のマススクリーニング3事業の根拠と検査の特徴について表1にまとめた。新生児マススクリーニングについては検査項目に基づき、さらに4つの疾患群に分類して特徴を挙げた。以下それぞれの札幌市の事業の特徴により、得られている成果とその効果についてまとめる。

先天性甲状腺機能低下症の検査では、通常甲状腺刺激ホルモン（TSH）を測定し、その高値例を陽性と判定するが、札幌市では、全例に対して、遊離サイロキシン（FT4）の測定を並行している点が特徴である。その結果、TSHが正常であってもFT4が

低値を示す中枢性クレチン症の発見が可能となり、その結果、見出しうる患者の数が増加し、事業の効果が高まると考えられる。なお、FT4高値により新生児バセドウ病の疑いも指摘も可能となる。

タンデム質量分析計による検査（以下；タンデムマス検査）では、通常厚労省通知²⁾に基づいて17疾患を対象とするが、札幌市では6疾患を加えた23疾患を対象としている点が特徴である。これは、札幌市が先行して実施したパイロット・スタディにおいて、17疾患以外にも患者の発見が可能で、十分な治療効果が得られたことから、精査医療機関の医師らと協議して決定したものとなっている。その結果、見出しうる患者の数が増加し、事業の効果が高まると考えられる。

先天性副腎過形成症及びガラクトース血症においては、通常はそれぞれ17-ヒドロキシprogステロン（17-OHP）、及びガラクトースを測定し、その高値例を陽性と判定するが、札幌市では前者ではタンデム質量分析計によるステロイドプロファイル、後者では蛍光法による2種の関連酵素活性の定性を、二次検査として実施している点が特徴である。その結果、札幌市の当該再検査率は、他の自治体と比較して低く抑えられている。

胆道閉鎖症検査は、母子保健法に基づいて母子健康手帳に同封される便色調カードにより、便色に異常があった場合、保護者が医療機関と相談できる機会を担保するものであるが、札幌市では1

表1 札幌市の二次予防のためのスクリーニング3事業及びその検査の特徴

事業	根拠	細目	検査の特徴
新生児マススクリーニング	厚労省通知	先天性甲状腺機能低下症検査	全例に対しFT4の測定を実施
		先天性副腎過形成症検査	二次検査としてステロイドプロファイルを実施
		タンデムマス検査	対象疾患数を23に拡充（一般的には17）
		ガラクトース血症検査	二次検査として2種の酵素活性の確認検査を実施
胆道閉鎖症検査	母子保健法	—	便色確認葉書の回収による検査履歴の把握
神経芽腫検査	札幌市要綱	—	18か月時に検査（2017年3月で休止）

か月健診時に、便色番号を記入した葉書を回収している点が特徴で、その結果、検査履歴を残し、教育効果を高め、かつ疾患の疑いのある結果であったとき、即時に担当者から保護者に児の様子を確認することを行っているほか、疫学的な事業評価が可能な点が特徴である。また、担当者からの確認を挟むことで、安易に精査例を増やすことを回避している。

神経芽腫検査は、6 か月児の尿を用いてカテコールアミン類を測定することにより疾患の疑いを指摘するものとして、札幌市では 1981 年に、全国的には 1984 年に開始された。その後、札幌市では、14 か月児を対象とした「2 回目の検査」も開始した。しかし、全国で行われてきた 6 か月児を対象とした検査は、厚労省の神経芽細胞腫マススクリーニング検査のあり方に関する検討会が、2003 年にまとめた「神経芽細胞腫マススクリーニング検査のあり方に関する検討会報告書」³⁾により休止となり、これを踏まえて札幌市でも 6 か月児の検査を休止した。その際に、14 か月児を対象とした検査については継続とし、2006 年からは、より進行例を見出すため 18 か月児を対象に移行して実施してきた。そのため、札幌市の特徴は、2004 年までは 2 回検査機会があったこと、2006 年以降は 18 か月児を対象としたものであったことが特徴である。本稿では、18 か月児を対象とした検査を中心に記載するが、上述の報告書で 6 か月児の検査におけ

る問題点として指摘された 2 項目、すなわち「無治療で問題ない良性例が発見されてしまうこと」と、「死亡率減少の効果が認められないこと」について、18 か月児を対象とした検査では、改善することが期待された。

そこで、本稿では、これらの特徴がもたらした効果について、追跡調査の結果等を踏まえて、考察しながら記載していく。

3. 事業評価

3-1 新生児マススクリーニング；先天性甲状腺機能低下症

先天性甲状腺機能低下症は甲状腺の働きが弱く甲状腺ホルモンが不足する疾患で、放置した場合、身体面や知能面で発達が遅れる。新生児マススクリーニング対象疾患の中では発生頻度が高く、かつ治療に要する費用が少ないことから、費用対効果は高い。直近の国内研究で計算された費用便益比は 4.96 であり⁴⁾、これは、費用として検査費用、精密検査費用、治療費用の総和を患者一人あたり 407 万円、直接便益として回避された施設・養育費を患者一人あたり 750 万円、間接便益として生産損失を患者一人あたり 1,270 万円と見積もったものであり、福祉事務所や職業安定所など関連機関を調査収集した数字によるもので、信頼性は高いと考えられる。ただし、この際に疾患の発生頻度は 1/6,300 と見積もり、検査項目は TSH のみであるこ

表 2 先天性甲状腺機能低下症 精査分類及び追跡調査結果 (2005～2016 年度)

	検査数	精査数	確定患者数	追跡調査で捕捉された患者数
TSH 高値かつ FT4 低値		95		
TSH 高値		130	79	28
FT4 低値	195,986	57	6	
陰性		—	—	25
合計		282	85	53

感度 (追跡調査対象者中) 28/53 ; 52.8%

特異度 (195,986-25)/ 195,986 ~ (195,986-76※)/ 195,986 ; 99.96%~99.99%

※ 注意 小児慢性特定疾病申請率を 28/85 = 32.9%とした上で、追跡調査捕捉外かつ精査以外の患者が期間内に 76 例存在すると見積もった場合

陽性反応的中率 85/282 ; 30.1% 陽性例に限定した発生頻度 1/2,306 (195,986÷85=2,306)

とを前提としている。

札幌市の追跡調査結果を表2に示す。まず言及すべき点は、必ずしも患者のすべてが小児慢性特定疾病の登録を行ってはいないということである。表2中の「確定患者数」は、精査対象者の確定診断名について、担当医に照会した結果得られた数であるが、これらの患者のうち小児慢性特定疾病の申請を行ったものは85例中28例であり、申請率は32.9%にとどまっている。また、マスキリーニング陽性例に限定した発生頻度は1/2,306であり、これは前述した費用－便益比の前提となっている1/6,300に比べて非常に高い。

発生頻度については、先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニングガイドライン（2014年改訂版）⁵⁾で、「その頻度は当初出生約4000に対して1名の割合であったが、近年、その頻度が増加していると報告されている。それは特にサブクリニカルと診断される先天性甲状腺機能低下症が増えていることがその要因の一つである。」と述べられている。加えて、「イタリアからの報告ではTSHのカットオフ値を12 mIU/Lに設定した場合には、先天性甲状腺機能低下症の頻度は1:1,816、20 mIU/Lに設定すると1:2,654の頻度となるとしている」⁶⁾「アルゼンチンからの報告でもTSHのカットオフ値を15mIU/Lより10mIU/Lに引き下げた場合に先天性甲状腺機能低下症の頻度は1:2,904から1:2,412まで増加したとしている」⁷⁾、といった報告が引用されており、つまり、札幌市においてもカットオフ値を10mIU/Lにより運用しているため、サブクリニカルな先天性甲状腺機能低下症が発見

例に含まれるためであると考えられる。これらのサブクリニカルな先天性甲状腺機能低下症における医学的な定義は定まっていないが、軽症な症例が含まれるというのが現時点での理解となっている。

次に、表2の結果から、マスキリーニングの精度を評価する代表的指標を算出する。陽性例以外に25例の申請があった「小児慢性特定疾病申請群」を抽出して当該検査の感度を評価した場合、53例中28例を見出していることから、感度は52.8%となる。また、申請率が32.9%であったことから、マスキリーニング陽性例以外においても同様に未申請患者がいると仮定した場合、推定患者数は76例と概算することが出来るが、その場合であっても特異度（検査で正常例を正常と判定する割合）は99.96%を越えて良好であった。陽性反応的中率（Positive Predictive Value, PPV）は精査数282例に対し、確定患者数が85例であることから、30.1%であった。

さらに、札幌市のスクリーニングの特徴である「全例においてFT4を測定する」ことについて評価する。表2に示した通り、FT4低値によって期間中に見出された確定患者は6例であり、この数字を元に、FT4測定によって追加的に発生する労力及び費用と増分した便益について検討する。なお、本検討に際して、FT4低値により見出される中枢性クレチン症が他の例と症状的に異なるかについては、先天性甲状腺機能低下症の専門情報を発信するサイト「こども健康倶楽部」⁸⁾において、「甲状腺機能低下症の症状は、原発性甲状腺機能低下症でも、中

表3 札幌市における1年あたりの先天性甲状腺機能検査費用（2009-2012年度実績 平均）

	人件費	人工		需用費	減価償却費	合計
		職員	臨時職員			
TSHのみ	352万円	0.5	0.2	391万円	40万円	783万円
FT4追加	102万円	0.1	0.2	208万円	-	310万円
合計	454万円	0.6	0.4	599万円	40万円	1,093万円

人件費は、職員1人工あたり625万円（札幌市人事行政の運営等の状況（2017年11月）参照）、臨時職員1人工あたり200万円で計算

FT4を追加測定した場合、検査機器共有のため、新たな減価償却費は発生しない

枢性甲状腺機能低下症でも、基本的に違いはありません。」とあるため、特に差を設けた検討はしない。

表3には札幌市における先天性甲状腺機能低下症の1年あたりの検査費用をまとめた。比較のため、TSHのみとした場合と並列して記入している。人工は機構定数の人工表と実労働時間から概算しており、人工に基づく人件費は、職員に関しては「札幌市人事行政の運営等の状況(2017年11月)」に基づき、1人工=625万円、臨時的任用職員については1人工=200万円として計算している。FT4を追加測定した場合であっても、検査機器はTSH単独想定の場合と共有するため、新たな減価償却費は発生しない。需用費は検査に使用するキット等の納入履歴から算出している。その結果、TSH単独とした場合の年間費用は783万円、FT4を追加することで310万円費用が増え、年間費用は1,093万円となった。

表4には、表3と同様にTSHのみとした場合と比較した形で、1年あたりの費用-便益比を計算した結果をまとめた。計算に際しては、久繁らの1993年の検討で使用した費用と間接便益及び直接便益をそのまま用いた。久繁らが検討を行った1993年と、2012年の間で、日本国の名目GDPは1%程度しか変動がないことを踏まえると、このたびの検討のために補正の必要はないと考えられるが、仮に経済水準が高まったことを踏まえた場合でも、治療費が極端に高騰しない限り、純増分便益はそれに合わせて増加する。

表4における「便益」「純増分便益」「費用対効果」

は、それぞれ最大と最小の2通りの計算結果を示している。以下にその内容を説明する。

「最大」では、見出された患者すべてにおいて、久繁らの報告にあった間接便益と直接便益の合計2,200万円が生み出されたとの仮定に基づく。一方で「最小」では、久繁らの検討に基づき、1/6,300頻度相当の患者においては、間接便益と直接便益の合計2,200万円が生み出された一方で、その他の患者においては、極端に症状の軽い症例ばかりであり、間接便益と直接便益をまったく生み出さなかったと仮定して、便益の効果を0とし、かつ治療費のみを計算に含めたものである。当然のことながら、いずれの仮定も極論であり、現実的には各統計値は「最大」と「最小」の中間付近に収束すると見込まれる。

その結果、札幌市において行っている「全例に対するFT4検査」は、費用便益比は低下させるが、札幌市全体で純増分便益は1年あたり73万円～749万円増加させると計算された。この結果は、安達らが試算した、「現行のシステムにFT4を加えた場合、費用の増加は概ねFT4測定の試薬費用のみに限られること、患者発生率の増加による便益の増加を勘案すると、費用便益比は、4.96から3.82への変化にとどまり、十分に費用便益をみたしている」⁹⁾と合致する。

また、札幌市の新生児マススクリーニングの先天性甲状腺機能低下症検査において、1年あたりの純増分便益は、全例に対してFT4検査を実施することで、一層増加し、最小で4,183万円、最大で13,754万円と見積もられた。

表4 札幌市の1年あたりの先天性甲状腺機能低下症検査における費用便益比(2005～2016年度)

	発見患者数	検査費用	治療費用	費用合計	便益		純増分便益		費用便益比	
					最大	最小	最大	最小	最大	最小
TSHのみ	6.58	783万円	693万円	1,478万円	14,483万円	5,588万円	13,005万円	4,110万円	9.80	2.78
FT4追加	7.08	1,093万円	736万円	1,829万円	15,583万円	6,012万円	13,754万円	4,183万円	8.52	2.29

治療費用は、久繁らの報告(1994)⁴⁾による1患者あたり104万円を使用

便益は、久繁らの報告(1994)⁴⁾による1患者あたり2,200万円(最大)を使用

治療効果による便益等の「最大」は、全患者の便益を、久繁らの報告(1994)⁴⁾による1患者当たりの便益2,200万円と仮定、「最小」は、同報告における頻度1/6,600以外の患者の便益を0と仮定して算出

3-2 新生児マススクリーニング；タンデム質量分析計による検査

タンデム質量分析計による検査（タンデムマス検査）は一度の分析で血中の中間代謝物である多種のアミノ酸、アシルカルニチンを同時に測定可能であり、従来から検査対象となっていたフェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症のアミノ酸代謝異常症のみならず、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、尿素サイクル異常症の早期発見が可能である。

アミノ酸代謝異常症 3 疾患のみが対象であった従来の検査では、早期発見による心身の障害の発生の防止を先天性甲状腺機能低下症と同様に費用便益比により、事業を評価してきた。しかし、特に脂肪酸代謝異常症群では、疾患の発見を契機に比較的簡易な生活指導等により突然死を防ぐ効果が大きく、従来の疾患と事業の効果が異なることから、全体を費用便益比で評価することが難しくなっている。

現在、学術的に専らに使用されている成果指標

表5 タンデムマス検査対象疾患の精査分類及び追跡調査結果追跡調査結果（2005～2016年度）

疾患名	検査数	精査数	確定患者数	追跡調査で捕捉された患者数	
				陽性	陰性
フェニルケトン尿症	195,986	10	8	5	0
メープルシロップ尿症		0	0	0	1
ホモシスチン尿症		5	0	0	0
アルギニノコハク酸尿症		0	0	0	0
※1 シトルリン血症	194,420	13	0	0	0
メチルマロン酸血症		10	0	0	0
プロピオン酸血症			8	5	0
イソ吉草酸血症			1	0	0
グルタル酸尿症I型		0	0	0	0
※2 メチルクロトニルグリシン尿症		2	1	0	
※2 マルチプルカルボキシラーゼ欠損症		9	0	0	
※2 3-OH-メチルグルタル酸尿症		0	0	0	
中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症		4	4	2	0
極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症		4	2	0	0
長鎖 3-OH アシル CoA 脱水素酵素欠損症	0	0	0	0	
CPTI欠損症	2	0	0	0	
1次対象疾患合計	58	24	13	1	
※1 シトルリン欠損症	194,420	13	1	0	1
※2 メチルグルタコン酸尿症		9	0	0	0
3-ケトチオラーゼ欠損症		0	0	0	0
グルタル酸尿症II型		8	2	1	1
CPTII、トランスロカーゼ欠損症		0	0	0	0
カルニチントランスポータ異常症		4	3	1	0
2次対象疾患合計	34	6	2	2	
総計		注)70	30	16	3

※1、※2 それぞれ指標の重複により精査対象者は共通

注) 重複する項目で精査となった例があるため、精査数の総計値は見た目上の合計値と一致しない

陽性反応的中率； 1次対象疾患のみの場合 24/58；41.4%

陽性反応的中率； 2次対象疾患も含めた場合 30/70；42.9%

CPT；カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ CPTIIは2017年より一次対象疾患化

は、質調整生存年 (Quality-adjusted life year ; QALY) である。これは死亡を「効用値 0」、完全な健康を「効用値 1」と規定した指標である。例えば、「症例 A は、最初は完全な健康状態 (効用値=1) だったが、20 年目に何かの病気をして、効用値が 0.8 に悪化した。その状態で 15 年間過ごし、最初から数えて 35 年目にまた何か病気をして今度は効用値が 0.5 に悪化した。さらに 10 年後に効用値が 0.2 に悪化し、その 10 年後に亡くなった」という場合、全体の QALY は $20 \text{年} \times 1.0 + 15 \text{年} \times 0.8 + 10 \text{年} \times 0.5 + 10 \text{年} \times 0.2 = 39 \text{QALYs}$ となる。この指標を用い、健診や治療法の経済効果を検討する際、1QALY (健診や治療を行わず、死亡した例が、健診や治療を経て 1 年間、完全な健康であること) を獲得するのに要した費用を計算することにより、検査の有効性を評価する。特に公的な健診や検査では実施の適切性の目安となる。当然のことながら、症状や病態によって、獲得される QALY は異なるため、それらを統計的に均した上で、1 QALY を獲得するのにかかる費用を算出し、それが安価であるほど、検査や健診の適切性が高まることになる。

今回の検討では、発見 1 例につき獲得される QALY について、Schoen EJ らが代表的なタンデムマス検査対象疾患群について調査した結果、算出した平均値 10.787¹⁰⁾ を用いる。なお、Schoen EJ らの論文は、検索エンジン Google でキーワード等によりヒットした同様論文の中で、もっとも被引用件数の多かったものである。

札幌市の追跡調査結果を表 5 に示す。表 5 中で「1 次対象疾患」とあるものは、2011 年 3 月に、厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長から都道府県・指定都市母子保健主管部 (局) 長に対して「タンデムマス法を用いた新生児マススクリーニング検査の導入を積極的に検討する等適切に対応していただくようお願いする」という内容で実施推奨された疾患であり、「2 次対象疾患」とあるものは、1 次対象疾患に加えて、札幌市が 2005 年のパイロット・スタディ開始当初から対象にしてきた疾患である。

2011 年の通知において「1 次対象疾患」と指定

されなかったものの理由は、「新生児期に見逃す可能性がある」「確定診断が必ずしも容易ではない」「治療効果が確実でない」の 3 点があげられている¹¹⁾。そこで、QALY の評価を行うに前もって、まず、この 3 点について、札幌市の結果に基づいて検討してみる。

まず、1 点目の「新生児期に見逃す可能性がある」について検討する。2005~16 年度において、札幌市では 1 次対象疾患 24 例、2 次対象疾患 6 例の患者を見出している。また、陽性反応的中率で比較した場合、1 次対象疾患のみだった場合精査 58 例中患者 24 例で 41.4% であるが、これに 2 次対象疾患を加えたとしても、精査 70 例中患者 30 例で 42.9% であり、精度は同程度で維持されている。(なお表 5 中で※1 及び※2 で示した疾患群は、指標を共有するため、精査数も重複する。) 加えて、追跡調査の結果では、当該期間内で追跡調査により捕捉された陰性からの発症例はわずか 2 例であることから、検査感度についても、改善の余地があるとは言え、一定の高さを維持している。ちなみに、前述の陽性反応的中率が 42.9% であるという数値の評価については、国が 2017 年に、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2 欠損症を 1 次対象疾患とする通知¹²⁾において、その根拠の一つに「高い検査精度 (陽性反応的中率 24.2%) が得られる」としている数値との比較からも、スクリーニング成績としては、十分に高く、良好なものと言える。

2 点目の「確定診断が必ずしも容易ではない」についてであるが、当該期間内に見出された 6 例については、いずれも精査医療機関内において、責任遺伝子変異の同定等による診断に結び付いており、問題はなかった。

3 点目の「治療効果が確実でない」については、発見した 6 例のうちグルタル酸尿症 II 型の 1 例は難治性の重症例であったため、残念ながら死亡の転帰を辿ったが、他の 5 例については、現在まで良好な経過を辿っており、十分な早期発見の効果が認められる。また、死亡例においても、最速の診断により、治療の現場に最善を尽くす機会を提供できたことは、決して死亡と言う結果だけで無駄な

こととは言えないものであると考える。

以上のことから、対象疾患を拡充した札幌市の事業はそれだけでより効果的なものであると言えるが、実際にこれを QALY の観点を用いて数値的な評価を行ってみる。

表 6 にタンデムマス検査年間経費（パンフレット、ろ紙、光熱水費などを除く）、表 7 に対象疾患を 17 疾患のみとした場合と 23 疾患であった場合において、患者の発見頻度から求められた QALY の比較をまとめた。なお、計算に際して用いた患者一人当たりの医療費は、アミノ酸代謝異常症 1 例あたりの平均治療費を、久繁らの報告¹³⁾を参考に 840 万円、脂肪酸代謝異常症 1 例あたりの平均治療費を、Laura らの報告¹⁴⁾を参考に 291 万円とし、疾患群頻度を「アミノ酸（含有有機酸代謝異常症）系 2：脂肪酸系 1」とした上で、算出した平均額を用いた。また、表 7 の「23 疾患」では、発見例のうち、死亡例が 1 例あるため、「1QALY を獲得するのに要した費用」を計算する際に、当該例の効果を除外して計算することとした（要した治療費には含めた）。

その結果、タンデムマス検査による 1QALY 獲得のための費用は、一般的な 17 疾患では 117 万円であるのに対し、札幌市の 23 疾患では 109 万円と計

算され、より効果が高いと考えられた。なお、同様の検討においては、しばしば医療機関における採血負担を計算に含める場合が多い。札幌市の年間新生児マススクリーニング数を 17,000 件、1 件あたり採血に関わる採血医療機関で発生する費用負担を 3 千円とした場合、タンデムマス検査による 1 QALY 獲得のため費用は、17 疾患では 353 万円であるのに対し、札幌市の 23 疾患では 305 万円と計算された。いずれにしても、追跡調査の結果を踏まえると、対象疾患を拡充することで、より安価な公的負担により、患者の生命予後が改善していることが認められた。

ちなみに、公的検査における 1 QALY 獲得のための費用上限の適切性について、日本ではまだ十分な議論はなされていない。しかし、アメリカやイギリスでは、一般的に公的検査における 1QALY 獲得のための費用の限界値は、5 万ドル前後と考えられている¹⁵⁾。これを日本円に換算すれば 500 万円から 600 万円に相当するため、比較すると、札幌市のタンデムマス検査は、公的事業としてきわめて優れた成績を収めていると言える。ちなみに William CB らの報告¹⁵⁾では、一般的にタンデムマス検査が 1QALY を獲得するのに必要な費用を \$8,400 ~ \$23,100 と見積もった上で、比較とし

表 6 札幌市におけるタンデムマス検査年間経費

人件費	職員	人工 臨時職員	需用費	減価償却費	検査費 合計
725 万円	1.0	0.5	207 万円	280 万円	1,212 万円

人件費は、職員 1 人工あたり 625 万円（札幌市人事行政の運営等の状況（2017 年 11 月）参照）、臨時職員 1 人工あたり 200 万円で計算

表 7 札幌市においてタンデムマス検査により 1QALY を獲得するための費用

対象 疾患数	発見 患者数	1 年間で獲得 される QALY	検査 費用	治療 費用	1QALY を獲得するのに要した費用 検査・治療費のみ	採血負担も含む
17	2.0	21.6	1,212 万円	1,314 万円	117 万円	353 万円
23	2.5	26.1	1,212 万円	1,643 万円	109 万円	305 万円

17 疾患、23 疾患のいずれの場合でも、解析プログラム以外共通のため、検査費用は不変
発見患者数は 1 年あたりに換算 採血負担は、年間の検査実施数 17,000×3 千円として計算
23 疾患の発見患者数は 2.5 であるが、本検討では死亡した 1 例を考慮した上で、獲得される QALY
を計算する際には当該例を除いた 2.42 を使用した（治療費の算出には 2.5 を使用）

て、全年齢を対象とした乳がん健診；\$5,815、50歳の女性を対象とした乳がん検診；\$232,000、糖尿病発見のための半年毎の網膜検査；\$49,760、インターフェロンによるC型肝炎の治療；\$7,500、心停止時の強心剤・電気ショックの使用体制整備；\$50,000などと比較して、タンデムマス検査の有益性を示しているが、札幌市のタンデムマス検査は、新生児マススクリーニングの当該項目のみでも、十分に高い有益性を社会にもたらしていることが明らかであった。

参考までに、大日らは、1 QALYの獲得に要する費用が273万円であれば1.91、262万円であれば1.97の増分便益費用比に相当すると計算している¹⁷⁾。

3-3 新生児マススクリーニング；先天性副腎過形成症検査及びガラクトース血症検査

新生児マススクリーニング対象疾患のうち、先天性副腎過形成症、ガラクトース血症の2疾患については、札幌市の検査対象疾患は、全国的に実施されているものと共通である。その一方で、前述の通り、先天性副腎過形成症の検査ではタンデム質量分析計によるステロイドプロファイル¹⁶⁾を、ガラクトース血症の検査では蛍光法による2種の関連酵素活性の定性を、それぞれ二次検査として実施し、再検査率を抑制している点が札幌市における同検査の特徴となっている。

今回の追跡調査の結果を表8に示す。2005～16年度において、先天性副腎過形成症検査では、精査14例中患者9名を発見し、頻度は21,776人に1人、陽性反応的中率は64.3%であった。また、ガラクトース血症検査では、精査14例中患者5名を発見し、頻度は39,197人に1人、陽性反応的中率は35.7%であった。追跡調査の結果、スクリーニング

陰性例から、先天性副腎過形成症1例の患者を確認した。当該例の詳細は不明ながら、多くの対象疾患において、スクリーニングで発見されない病態（軽症例、遅発例など）も存在する。

先天性副腎過形成症検査について、日本公衆衛生協会がまとめた2011年の検査施設別の再採血率によると、当該検査を行っている全施設の平均再採血率が0.5～1.5%で推移していることと比較して、札幌市のステロイドプロファイル導入後の再採血率は0.2%以下と抑えられており、今回の追跡調査対象範囲内で陽性反応的中率が64.3%と高かったこと、対象期間中検査陰性群から確認された患者が1名のみであったことと併せて、札幌市が精度の高い検査を提供できていることが示された。

ガラクトース血症検査についても、日本公衆衛生協会がまとめた2011年の検査施設別の再採血率によると、札幌市と同様に酵素法による検査を行っている37施設の平均再採血率が0.3～0.4%で推移する中、札幌市の再採血率は0.02%と抑えられており、今回の追跡調査対象範囲内で陽性反応的中率が35.7%であったこと、今回の追跡調査対象範囲内で特異度が100%であったことと併せて、札幌市が精度の高い検査を提供できていることが示された。

なお、私たちは、新生児マススクリーニング全体を通じて、再採血率を行政評価の指標の一つとして、その低下に取り組んでいる。なぜなら、再採血率を増加させることは、検査施設における検査精度の低下を意味するだけでなく、採血医療機関における再採血のための事務の増加、生まれて間もない児を連れて保護者が通院する数の増加などにより、間接的にスクリーニング事業における効率の低下を招き、出産間もない保護者に、児に不慣れな名称の疾患の疑念があると抱かせてしまうこと

表8 先天性副腎過形成症及びガラクトース血症の精査数及び追跡調査結果（2005～2016年度）

項目	検査数	精査数	確定患者数	追跡調査で捕捉された患者数	
				陽性	陰性
先天性副腎過形成症	195,986	14	9	3	1
ガラクトース血症		14	5	1	0

が、家族内への心理的影響、すなわち母子相互関係への悪影響やマタニティ・ブルーズの増悪の要因となりうるためである。そのため、再採血を必要最低限なレベルまで低下させるよう、様々な取り組みを続けてきた結果、各検査項目の再採血率を、低い数値で安定化させることに成功しており、特に先天性副腎過形成症とガラクトース血症の2項目においては、国内他施設と比較して、大きな成果を獲得するに至っている。

3-4 胆道閉鎖症検査

胆道閉鎖症検査は、1か月児を対象として、便色のカラーカードを用いて、胆道閉鎖症の疑い例を見出すもので、母子保健法施行規則の一部を改正する省令（平成23年12月28日厚生労働省令第158号）により、母子健康手帳にカラーカードを掲載することが義務付けられた。札幌市では、衛生研究所が主体となり、省令に先んじて2001年から同検査を開始した。母子保健法施行規則改正後も、当該事業を衛生研究所が主管する形で実施している。

札幌市の事業の特徴は、カラーカードの便色番号を回収する点にある。すなわち、札幌市では母子健康手帳にカラーカードと併せて衛生研究所宛ての送付葉書が挿入されており、保護者は児が1か月齢となった時点で、健診、もしくは任意の方法で葉書を衛生研究所に郵送する。衛生研究所では、疾患の疑いのある便色番号が記載された場合、保護者に電話問い合わせを行い、平成23年度厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）「胆道閉鎖症早期発見のための便色カード活用マニュアル」¹⁸⁾に即した聞き取りを行

い、便色の異常が継続しているようであれば、精密検査医療機関と調整し、受診の手続きをとる。多くの自治体は、便色番号の確認や精密医療機関受診手続きの事務を行っておらず、保護者及び1か月健診を行う医療機関に取り扱いを一任している。

札幌市の方法の利点は以下の通り。まず検査の受検率、受検の履歴を把握可能であること。その結果、検査の精度評価が可能なこと、次いで、保護者が葉書に便色を記載する過程で母子健康手帳の当該欄に目を通すことにより、疾患に関する啓発効果が見込めること（例えば、1か月を過ぎて、便色の変色に気づき、早期受診に繋がるケースなど）。そして、他の自治体の実数を把握していないため、推測を挟むが、おそらく衛生研究所から、保護者へ電話確認の過程を挟むことにより、精密検査実施例を減少させる効果があると考えられる。

精密検査実施例を減少させることは、陽性反応的中率の向上につながるが、それは単に検査精度の向上に資するという話ではない。様々な健診業務において、要精密検査例が増加することは、それらに対応するため、医療機関の限りある診療のための資源を割くことを意味する。その結果、すでに過重なものとして指摘される医療機関に従事する者の労働環境を圧迫するだけでなく、本当に医療を必要としている人が当該医療を受ける機会を制約してしまうことにもつながりかねない。マスキング事業に限らず、各種二次予防に関わる健診業務において、陽性反応的中率の向上が求められるのは、以上の理由がある。

例えば、厚生労働省「今後の我が国におけるがん検診事業評価の在り方について」報告書（がん検診事業の評価に関する委員会、平成20年3月）によ

表9 胆道閉鎖症検査の精査数及び追跡調査結果（2005～2016年度）

検査数	精査数	確定患者数	追跡調査で捕捉された患者数				
			全体(注)	陽性	陰性	検査前受診 非受検	
171,024	51	3	23	3	8	6	2

注： 「全体」には市外からの転入例を含む

るプロセス指標において、がん検診を適正に実施する上での基本的な要件として許容値が提示されているので比較のために取り上げる。それによると、胃がん健診の陽性反応的中率では「1.0%」、肺がん検診の陽性反応的中率では「1.3%」がそれぞれ「許容値」として設定されている¹⁹⁾。逆に言うと、これらの健診における要精密検査例の99%近くが最終的に正常であるというのが実情だと考えられる。

一般論として、健診等の検査業務の精度を向上させることは、医療に関わる社会資源の効率的運用に益するだけでなく、検査自体の信頼性の向上にもつながる。信頼性が向上すれば、それにもなって社会的認知が高まることで、当該健診・検査における受診・受検率の上昇につながる。それらが総合して、業務全体の効率と有用性が高まる好循環が生まれる。そのため、陽性反応的中率等によりその精度を評価し、これらの数値を改善していくことは、きわめて重要なことであり、公的事業であればなおさらである。

札幌市の胆道閉鎖症検査システムでは、2012～2016年度の5年間で、葉書で陽性の番号が記載された事例は132例あったが、前述の職員による電話聞き取りを経て、そのうち精密検査の事務に進んだものを、18例まで絞ることができた。精密検査受診例を絞り込むことによって、不要な精密検査例を減らすことで、医療に関わる社会資源の消費を抑制し、陽性反応的中率を向上させることで同検査システムの精度を上げている。また、検査の履歴を残すことで、追跡調査と合わせて検査の精度を評価することも出来るものとなっている。

胆道閉鎖症検査の2005～16年度の追跡調査結果を表9に示す。期間中検査を通じて直接発見された患者は3例だけであるが、前述の通り、事業全体の啓発効果から、検査陰性群であっても、受検後の便色の変化に保護者が気づくことができたため、もしくは検査時期に前もって保護者が便色の異常に気づくことができたため、早期診断に繋がった例が潜在的に含まれていると考えられる。ただし、本件を厳密に評価するためには、異なったシステ

ムを運用している他自治体の実績との比較が必要であるが、他自治体で当該データを把握・公開している例がなく、より精度の高い比較検討は、現状では難しい。なお、2001～2017年度の札幌市における本検査の受検率は97.3%と高い。

3-5 神経芽腫検査

神経芽腫検査は、家庭でろ紙に採尿された検体を、乾燥ののち検査機関に送付し、尿中のカテコールアミンを分析することで、疾患の疑いの有無を判定する検査である。前述の通り、かつては全国的に6か月児を対象として実施されてきた。しかし、厚労省の神経芽細胞腫マスキリーニング検査のあり方に関する検討会が、2003年にまとめた「神経芽細胞腫マスキリーニング検査のあり方に関する検討会報告書」³⁾において、「無治療で問題ない良性例が発見されてしまうこと」と、「死亡率減少の効果が認められないこと」の2点の指摘を受け、休止している。

札幌市では、6か月と並行して14か月の検査を実施してきたことから、6か月の検査を休止した際、14か月の検査については、専門医との協議をふまえ18か月に移行し、継続してきた。そこで、今回は、神経芽細胞腫マスキリーニング検査のあり方に関する検討会が指摘した2点について、追跡調査の結果を踏まえて検討した。

神経芽腫検査の2005～16年度の追跡調査結果を表10に示す。「非受検群」は、当該年の出生数から計算した概算値であるが、期間内の概ねの受検率は68.4%であった。この表に基づいて、「無治療で問題ない良性例が発見されてしまうこと」について検討する。

追跡調査で捕捉された患者数について確認すると、18か月を前に発症した10例を除けば、期間内に受検群から23例（うち5例は検査陰性）、非受検群から6例の登録があった。単純に非受検群の頻度から計算した受検群において期待される頻度は13.0例であり、これと比較して実際に観測された23例という数字は、大きなものとなっている。

この比率について有意差検定を試みたところ、ポアソンの P 値（2つの分布間の逸脱値を評価する統計学上の指数。有意水準を示す P 値が 0.05 を下回れば、有意差があると見做せる）は 0.004 であり、受検群における患者数は、非受検群における患者数に比し、有意に大きいことが示された。また、非受検群における頻度から期待される受検群の発症例数は 13 例であるが、受検群の陰性例から 5 例が発症していることを踏まえると、検査陽性の 18 例のうち、10 例前後は、無治療で問題ない良性例であった可能性が高いことが示唆されたと言える。

次いで「死亡率減少の効果が認められないこと」について検討する。

札幌市における副腎の悪性新生物による全国標準化死亡比について表 11 に示す。根拠となる数字は、札幌市の死亡数については衛生年報により、全国の死亡数については e-Start (政府統計の総合窓

口)²⁰⁾の副腎の悪性新生物 (ICD10 コード: C74) によった。なお、同様の検討を先に西らが報告済である²¹⁾が、このたびは当該データを最新のものに更新する形で再集計した。

表 11 は、西らの先行する論文に倣い、4つの年齢階層毎に死亡例数等をまとめている。期間は西らのまとめた 1995-2017 年に加え、18 か月を対象とした検査時期と並行した 2007-2017 年の 2 通りでまとめた。表中の「標準化死亡比」は、「実際の札幌市の死亡例数」の「全国平均から推定した札幌市の死亡例数」との比をパーセント表示したものである。その結果、「1995-2017 年」の「0-4 歳」を除いて、標準化死亡比は 100 を下回り、札幌市における死亡例数は少ない傾向にあった。一方で、ポアソンの P 値はいずれも 0.05 を大きく上回り、当該傾向に統計学的な有意差は認められなかった。西らが論文でまとめた当時と比較して、2015 年に

表 10 神経芽腫検査の精査数及び追跡調査結果 (2005~2016 年度)

	対象数	精査数	確定患者数	追跡調査で捕捉された患者数			
				検査前発症	陽性	陰性	非受検群
受検群	109,524	52	23	10	18	5	—
非受検群	50,518	—	—	—	—	—	6

非受検群は、当該年の出生数から計算した概算値

検査前発症例を除く患者頻度は、受検群で 4,762 人に 1 人、非受検群で 8,420 人に 1 人であり、受検群の方が有意に高い

表 11 札幌市における副腎の悪性新生物の標準化死亡比

対象：1995-2017 年

	0-4 歳	0-14 歳	5-9 歳	5-14 歳
実際の札幌市の死亡例数	6	11	4	5
全国平均から推定した札幌市の死亡例数	5.80	13.07	5.40	7.23
標準化死亡比	103.4	84.1	74.1	69.2
ポアソンの P 値	0.160	0.100	0.160	0.119

対象：2007-2017 年

	0-4 歳	0-14 歳	5-9 歳	5-14 歳
実際の札幌市の死亡例数	2	4	2	2
全国平均から推定した札幌市の死亡例数	2.30	5.31	2.36	3.01
標準化死亡比	86.8	75.3	84.8	66.4
ポアソンの P 値	0.265	0.164	0.263	0.223

札幌市の標準化死亡比はおおむね 100%を下回ったが、統計学的な有意差はなかった。

札幌市内で5～9歳に2例の死亡が加算されたことから、今回の検討では、札幌市と全国の間で差がない傾向が強まった。

以上の検討の結果、先に示した「無治療で問題ない良性例が発見されてしまうこと」と「死亡率減少の効果が認められないこと」の2点に関し、札幌市の当該事業において、統計学的検討により否定することは出来なかった。

札幌市では、当該事業を、「有用性が明らかではない」ことを理由に、2017年4月で休止することとした。

ただし、本稿で行った標準化死亡比に関する検討については、死亡例の転出入の履歴が把握されていないこと、札幌市のスクリーニング受検率がおおむね6割～8割前後であることなど、いくつか統計学上の事業の効果を弱める方向に働くバイアスがあることも、考慮に汲むべきである。

上述の背景を踏まえ、事業休止からの年数経過とともに、札幌市内の死亡例数が増加するなどの新たな傾向を把握できることもありえるため、引き続き追跡調査と死亡例数の把握に努めることとし、より疫学的に精度の高い事業評価とし、今後に結び付けるものとしたい。

4. 事業体制と周辺環境の整備

4-1 倫理審査委員会

地方衛生研究所は、公衆衛生の向上のために、各種の試験・検査や、公衆衛生情報等の収集・解析・提供のほか、調査研究、研修指導を行う機関とされている²²⁾。これらの機能のうち、調査研究については、管轄地域の公衆衛生を向上させることを目

的として、様々な応用研究を実施している。一方、調査研究を実施する上で考慮すべき個人情報の取り扱い等については、現在では厚生労働省がまとめた指標「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 ガイダンス」²³⁾に従うことが適当である。札幌市では、2008年に人を対象とした医学研究に関わる環境を整備し、倫理審査委員会を設置した。このことによって、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」²⁴⁾、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」²⁵⁾、及び「札幌市個人情報保護条例」(平成16年条例第35号)に該当するすべての研究は、倫理審査委員会に諮り、研究の科学的正当性及び倫理的妥当性について承認を受けることとなった。なお、当該倫理審査委員会は、2015年12月からは条例に規定する附属機関と位置づけられている。

マスキング事業における検査法の開発・改善等の研究は、人由来の試料や資料を用いる場合が多いため、多くの課題が倫理審査委員会に諮問されている。その結果、倫理審査委員会の委員である人文・社会・自然科学分野の有識者らから、助言や指導を受け、研究デザインを修正するだけでなく、研究そのものの社会的有用性についても意見を反映できる体制となり、公的研究機関としてふさわしい研究実施環境が確保されている。

本稿では、参考までに2019年に当所が調査した地方衛生研究所全国協議会に加盟する82の衛生研究所を対象とした倫理審査委員会の設置状況調査の結果をまとめる(表12)。札幌市衛生研究所と同様の体制を確保している衛生研究所が33(40.2%)であった。また14の衛生研究所(17.0%)では、衛

表12 地方衛生研究所における倫理審査委員会の設置状況(2019年3月現在)

倫理審査委員会の設置状況と審査対象	数	比率
衛生研究所(衛研)が設置し、衛研の課題のみ審査対象	33	40.2%
衛研を中心に設置し、衛研以外の部署に関する課題も審査対象	7	8.5%
衛研以外の部署を中心に設置し、衛研の課題も審査対象	7	8.5%
設置せず	35	42.7%

調査対象：地方衛生研究所全国協議会に加盟する82の衛生研究所

札幌市は、「衛生研究所(衛研)が設置し、衛研の課題のみ審査対象」に相当

生研究所もしくは自治体内の他部局に設置した倫理審査委員会により、衛生研究所以外の調査研究課題も含めて取り扱う体制を整備していた。その一方で 35 の衛生研究所（42.7%）では、いまだ未設置であった。しかし、社会的背景は、一貫して研究倫理の確立を求めており、今後も倫理審査委員会を設置する衛生研究所もしくは自治体は増加していくものと考えられる。

4-2 連絡会議（連絡協議会）

札幌市では、マスキング事業を円滑に運営し、かつその検査精度の向上を図ることを目的として、1年に1度以上、「連絡会議」を開催している。連絡会議では、事務局を務める札幌市衛生研究所と保健所から、年間の検査成績、追跡調査の結果等を報告した上で、事業の問題点、改善点等を協議する。札幌市の連絡会議の構成員について、表 13 にまとめた。

マスキング事業は、国策による公的事业であるため、主管する自治体においては、その精度及び成果並びに問題点を医療関係者と共有し、必要に応じて採血を行う産科医療機関や診断・治療を行う専門医療機関と対応方針を定め、改善を図っていくことが必要である。しかし、タンデムマ

ス検査の普及啓発や精度管理支援を目的とした NPO 法人、タンデムマス・スクリーニング普及協会が公開している資料²⁶⁾によると、47 都道府県を対象としたアンケートでは、定期的に診断・治療を行う専門医療機関の医師らと同様の会議を行っている都道府県は 27 にとどまった。また、同じく、同協会が公開している別の資料²⁷⁾では、札幌市の追跡調査に類する事業については、40%以上の自治体が「把握したことがない」と回答しており、札幌市と同様に「行政として把握できる仕組みを構築している」と回答した自治体は 5%にとどまっている。

本稿の最初に述べたように、マスキング事業は、単なる「検査事業」ではなく、国策による「子どもの成育段階で起こる障害発生の予防事業」とされている。しかし、その成果を把握するシステムが欠落した場合、適切な事業評価を行う機会を喪失することで、検査の精度の低下を招いたり、不必要な再採血や精密検査の増加により、医療機関の社会資源を圧迫したりすることが発生し、ひいては事業から受益を受けるはずのものが、適切な量の受益を得られなくなるリスクがある²⁸⁾。

その場合、本稿で検討したような費用便益比や 1 QALY を獲得するための費用が悪化するだけではな

表 13 札幌市新生児マスキング等連絡会議の委員を構成するもの（要領文面から）

ア	採血医療機関を統括する札幌市産婦人科医会会長並びに北海道大学、札幌医科大学の産婦人科の代表
イ	実施要綱に定めるコンサルタント医師及び精検・治療を担当する北海道大学大学院医学研究科小児発達医学並びに小児外科、札幌医科大学医学部小児科の代謝異常、内分泌、胆道閉鎖症、神経芽腫担当医師並びに札幌市医師会小児科医会会長
ウ	保健所長
エ	区保健担当部長もしくは医師職の保健福祉部長のうちから 1 名
オ	衛生研究所長

表 14 札幌市のマスキング事業における PDCA サイクルの概念

Plan（計画）	検査システムの拡充や精度向上、事業の環境整備や評価方法について計画
Do（実行）	必要な場合倫理審査委員会等の諮問を経て、実施
Check（評価）	検査成績、追跡調査結果、関連調査研究等について連絡会議で報告、専門の立場の委員と協議
Action（改善）	連絡会議で受けた意見等の反映、改善方法の検討

上表のほか倫理審査委員会に諮問した研究課題については、年に 1 度同委員に経過を報告

く、そのように問題を抱えた状況について、当該自治体が把握することさえできないという状態を来しかねない。

札幌市では、1997年に連絡会議を、2005年に追跡調査体制を整備した。そのことで検査を含む事業の精度についてチェック機能を働かせるとともに、胆道閉鎖症検査やタンデムマス検査を全国に先駆けて開始することや、それらの検査の有用性を評価すること、あるいはカットオフ値を見直すこと、さらには検査サイクルの過程で判明した問題（新生児への抗生剤投与など）について、対応することなどで高い成果を得ている。

また、先述の倫理審査委員会の権能を含めて、札幌市の庁内だけでなく、外部機関も含めた専門分野の委員から必要な指摘や意見を受ける機会を確保することは、恒常的に事業を改善し、公衆衛生上の有用性を高めていくシステムが確立していることとなる。このシステムは一般的にはPDCAサイクルと称されるもので、これらの札幌市のマスキリング事業におけるPDCAサイクルの概念を表14にまとめた。

4-3 依頼検査

マスキリング事業において、きわめて重要なことは、検査を通じて疾患の疑いを指摘した児が、確実に精密検査を受診し、的確に診断され、そして最善の治療を受けることである。これらがあいまって、治療の効果が児とその家族、ひいては社会に還元され、そのことによってマスキリングの事業としての目的が達せられる。そのような見地から、札幌市では医療機関からの依頼に基づく検査事業（依頼検査）を行っている。

依頼検査の目的は、マスキリングで陽性であった例のフォローと、症状等からマスキリング関連疾患が疑われた症例の診断補助である。

陽性例のフォローでは、例えば新生児マスキリングの陽性例において、複数の疑い疾患がある場合、精査医療機関からの依頼に基づき、尿中有機酸検査などにより、さらに疑い疾患の絞り

込みが可能である。また、投薬等による治療経過の把握に際して、当該疾患に感度の高い検査指標の数値をフォローすることで、治療効果を高めることが可能である。

また、新生児マスキリングを契機とせず、症状等から関連疾患を疑う例の場合、依頼検査により診断補助、もしくは除外等の診療の現場に有用な情報を提供することが可能である。

札幌市衛生研究所が整備した代謝異常及び内分泌疾患等の依頼検査システムは、担当医らの了承のもと、必要に応じて検査結果、臨床症状に基づいて、コンサルタント医師から助言を得られる体制を整備している。特に代謝異常関連では、当該システムに代替するものがないこともあり、2012～17年度実績で、年平均570件の依頼が市内の医療機関からあった²⁹⁾。依頼検査による迅速な診断の補助、治療経過の把握に有用な臨床データの提供、専門のコンサルタント医による診療助言は、札幌市のマスキリング事業の有用性をより高めるものとなっている。

5. 総括

札幌市のマスキリング事業を、追跡調査等のデータ及び先行する報告等を踏まえて、科学的に根拠の明らかな数値を用いて評価した。その結果、概して検査項目及び対象疾患を拡充することで、純増分便益等の社会が享受する利益指標は良化しており、有用性の高い公的事业であることが明らかとなった。一方で、神経芽腫検査については、その有用性は明らかではなかった。

札幌市では、神経芽腫検査については、2017年4月をもって休止したが、これに併せて担当部署の機構定数を削減するなど、マスキリング事業全体のスケールに合わせた組織規模を維持することも心掛けている。

マスキリングの対象疾患は発生頻度が低く、一般に社会的な知名度は低い。しかし、それゆえにマスキリングを用いなければ、発見は困難であり、適切な発見時期を失い、不可逆な症状の進行や死を回避するための唯一の機会を逸

してしまうことになる。

加えて、対象疾患が希少であることは、事業評価のために、本稿で述べたような長期的な視点が必要となるということである。事業を主管する自治体が、事業を評価し、改善点を検討するため、追跡調査等により事業を長期的に把握する環境を整備することが重要であり、札幌市はそのことを念頭に、医療関係者と協力して、マススクリーニング事業の運用と必要な体制整備に取り組んでいる。

マススクリーニングは、単なる検査事業ではなく、行政と医療機関が一体となって、患者の命と健全な発育のための環境を維持するものである。行政と医療機関が連携して発見例をフォローするとともに、その精度を維持していくことが重要であり、この点でも依頼検査を中心とした札幌市のシステムは機能的に構築されていると言える。

札幌市では、全国に先駆けて、予防医学における二次予防として、行政が取り組むことが出来る「マススクリーニング」という手法に着目し、その発展と、体制の構築に取り組んできた。その結果、本稿で述べたような有用な公的事業となっており、今後も維持・発展させていくことが望ましい。

6. 文 献

- 1) 厚生労働科学研究（生育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）タンデムマスQ&A 2012
https://tandem-ms.or.jp/wp/wp-content/themes/tms/pdf/tandem-ms_Q&A2012.pdf
- 2) 雇児母発 0331 第 1 号 先天性代謝異常の新しい検査法（タンデムマス法）について 平成 23 年 3 月 31 日
- 3) 厚生労働省ホームページ～神経芽細胞腫マススクリーニング検査のあり方に関する検討会
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-kodomo_129048.html
- 4) 久繁哲徳，新美仁男：クレチン症スクリーニングの費用－便益分析 平成 5 年度厚生省心身障害研究「マススクリーニングシステムの
- 評価方法に関する研究」研究報告書，100-103，1993
- 5) 先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニングガイドライン(2014 年改訂版)
http://jspe.umin.jp/medical/files/CH_gui.pdf
- 6) Corbetta C, Weber G, Cortinovis F et al: A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). Clin Endocrinol (Oxf) 71, 739-45, 2009
- 7) Chiesa A, Prieto L, Papendieck P et al: Characterization of thyroid disorders found by primary congenital hypothyroidism (CH) neonatal screening: Something is changing? Revi Invest Clin 61 (Suppl 1): 30
- 8) こども健康倶楽部ホームページ
<http://www.kodomo-kenkou.com/cretin/info/show/70>
- 9) 安達昌功：先天性甲状腺機能低下症（CH）のマス・スクリーニングー現在までの実績および CH 周辺疾患，日本マス・スクリーニング学会誌，16，27-38，2006
- 10) Schoen EJ1, Baker JC, Colby CJ, To TT: Cost-benefit analysis of universal tandem mass spectrometry for newborn screening, Pediatrics, Oct;110(4), 781-6, 2002
- 11) 日本マススクリーニング学会ホームページ
http://www.jsms.gr.jp/download/14_3_1_20131028.pdf
- 12) 雇児母発 0707 第 2 号 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 平成 29 年 7 月 7 日
- 13) 久繁哲徳，長谷豊，田丸政男：フェニルケトン尿症マススクリーニングの費用－便益分析，平成 5 年度厚生省心身障害研究「マス・

- スクリーニングシステムの評価方法に関する研究」, 71-74, 1993
- 14) Venditti LN1, Venditti CP, Berry GT et al : Newborn Screening by Tandem Mass Spectrometry for Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency: A Cost-Effectiveness Analysis Pediatrics, Nov;112(5), 1005-15, 2003
- 15) William CB, Ilana F, Gareen SS et al : Cost-Effectiveness of CT Screening in the National Lung Screening Trial, N Engl J Med, 371, 1793-1802, 2014
- 16) 藤倉かおり, 山岸卓弥, 田上泰子 他 : 高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析計による先天性副腎過形成症スクリーニング二次検査法の検討, 日本マス・スクリーニング学会誌, 23 (1), 85-92, 2013
- 17) 大日康史, 菅原民枝, 山口清次 : タンデムマス法を用いた新生児マススクリーニングの費用対効果分析, 日本マス・スクリーニング学会誌, 17(3), 27-34, 2007
- 18) 平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金 (成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業) 「胆道閉鎖症早期発見のための便色カード活用マニュアル」
https://www.ncchd.go.jp/center/benshoku/for_medicalperson/docs/manual2.pdf
https://ganjoho.jp/med_pro/pre_scr/screening/screening.html
- 19) 国立がん研究センター ホームページ
https://ganjoho.jp/med_pro/pre_scr/screening/screening.html
- 20) E-Stat 政府統計の総合窓口 ホームページ
https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450011&bunya_1=02&tstat=000001028897&cycle=7&year=20170&month=0&tclass1=0001053058&tclass2=000001053061&tclass3=000001053065&result_back=1&result_page=1&second2=1
- 21) 西基, 花井潤師 : 札幌市における副腎の悪性新生物の標準化死亡比 日本マス・スクリーニング学会誌, 26 (3) ,15-18, 2016
- 22) 厚生労働省ホームページ
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/tiiki/index.html>
- 23) 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagakuka/0000166072.pdf>
- 24) 平成 26 年 12 月 22 日 文部科学省・厚生労働省告示第 3 号
- 25) 平成 17 年 6 月 文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号
- 26) タンデムマス・スクリーニング普及協会公開資料
<https://tandem-ms.or.jp/wp/wp-content/uploads/2018/02/f88fce80ff0b22fe24b0ec67b847aa14.pdf>
- 27) タンデムマス・スクリーニング普及協会公開資料
<https://tandem-ms.or.jp/wp/wp-content/uploads/2018/02/3c2f797e679be211c7ad6e67d662eead-1.pdf>
- 28) 原田正平 : 新生児マススクリーニングの現状と 21 世紀の課題, 小児保健研究, 65, 391-397, 2006
- 29) 吉永美和, 手塚美智子, 石川貴雄 他 : マススクリーニング関連疾患依頼検査 代謝異常検査結果 (2012~2017 年度), 札幌市衛生研究所年報, 45, 88-92, 2018
- ※ 各 URL の閲覧確認は 2019 年 5 月 2 日