

有機酸代謝異常症スクリーニング導入に求められる条件の検討 (分担研究：効果的なスクリーニング対象疾患に関する研究)

高柳正樹 1)、三笠洋明 2)、久繁哲徳 2)

要約：有機酸代謝異常症のスクリーニングを地域で広範囲に導入するに当たって、どのような条件を整えれば良いかを検討するため、国内の有機酸代謝異常症の専門家を対象に、アンケート調査をデルファイ法にて行った。

現在の検査法の有効性については、感度は回答の半数以上が良好の水準にあるとしたが、特異度はいまだ不十分であるとの意見が多かった。マススクリーニングにていまだ患者が確認されていない段階では、感度を評価するのに考慮した患者数、患者の代表性などが不十分であるとの回答が多いのは当然であった。特異度を検討するのに検討した対象数、健康者の代表性などは十分であるという回答が多かった。

スクリーニングの効果についての設問では早期発見、治療可能、治療効果ありとする意見が多かった。広範囲のスクリーニングの導入を判断するためには、追跡調査法による効果評価の方法が必要であるとの意見が多数を占めた。スクリーニングの効果が望ましい状態になる時期は、2000年以降であるとの回答が多かった。

見出し語：有機酸代謝異常症、マススクリーニング、検査感度、検査特異度、効果評価

研究目的：

今年度の厚生省班会議の”有機酸代謝異常症スクリーニングの効果評価（批判的吟味）”にて報告したように、これまでに報告されている論文を検索する限りでは、有機酸代謝異常症のマススクリーニングにおける検査の有効性（感度、特異度）および効果について、明確に述べられているものはない。

今回はこの研究では有機酸代謝異常症のマススクリーニングについて、地域で広範囲に導入するに当たって、どのような条件を整えればスクリーニングが円滑に混乱無く実施できるのかを検討した。

対象および方法：

先天性有機酸代謝異常症を生後5日目の新生児の乾燥尿濾紙を用い、ガスクロマトグラフィー質量分析機(GC/MS)により診断する方法の有効性（感度、特異度）およびこのマススクリーニングの効果につ

いて、わが国の有機酸代謝異常症の専門家を対象にアンケート調査を行った。

アンケートはデルファイ法にて行い、出来る限り意見を集約できるように計画した。

第一次アンケートは19人の専門家に送り、17人の回答を得た。回答率は89.5%であった。この一次アンケートの集計結果を回答を得られた17人に送り、一次アンケートと同一内容の第二次アンケート調査を行った。回答は15人より得られ、回答率は88.2%であった。

結果：

一次アンケートと二次アンケートを比較すると、多くの質問項目にて意見の集約化が見られた。今回

- 1) 千葉県こども病院 代謝科
- 2) 徳島大学医学部衛生学教室

はおもに第2回のアンケートの結果を中心に報告する。

1. 現在検査の有効性

a) 感度；現在の感度の水準は85%-94%とした回答が、合計46%を占めた。これは10人の患者がいるとしたとき、1人は見逃す症例があるということである。この評価のもとになる患者対象数や患者の代表性については、不十分とどちらとも言えないを合わせて、それぞれ67%、93%と極めて高い割合を示した。特に患者対象数については第1回のアンケートと2回目のアンケートでほとんど集約化がなされず、研究者の間でも見解が大きく異なっていると思われた。望ましい感度は95%-100%に80%の回答があり、検査法の感度の改良が望まれている。

表1a 現在の感度の水準

感度	人数	%
80-84%	0	0
85-89%	2	13
90-94%	5	33
95-100%	8	53
その他	0	0
総計	15	100

表2a 望ましい検査の感度

感度	人数	%
80-84%	0	0
85-89%	0	0
90-94%	3	20
95-100%	12	80
その他	0	0
総計	15	100

表3a 評価対象者数

対象者数	人数	%
極めて不十分	0	0
不十分	7	47
どちらとも	3	20
十分	5	33
極めて十分	0	0
総計	15	100

表3b 患者の代表性

代表性	人数	%
極めて不十分	0	0
不十分	2	13
どちらとも	12	80
十分	1	7
極めて十分	0	0
総計	15	100

b) 特異度；現在の特異度の水準については90%-94%する意見が66%であった。これは100人スクリーニングすると7,8人が検査偽陽性になるということである。この評価のもとになるスクリーニング検査数については、十分とする者が73%と多数であったが、いまだ不足であるという意見も多く見られた。現在行っているスクリーニングの対象が偏った集団でないかを聞く健康者の代表性は、十分と極めて十分とを合わせて87%であった。望ましい特異度は全員が95%-100%と考えている。

検査有効性が望ましい状態になると思われる時期についての設問では、59%が今世紀中と答えており残りの回答も2004年までには達成できるとしている。

表1b 現在の特異度の水準

感度	人数	%
80-84%	0	0
85-89%	0	0
90-94%	10	67
95-100%	5	33
その他	0	0
総計	15	100

表2b 望ましい特異度

感度	人数	%
80-84%	0	0
85-89%	0	0
90-94%	0	0
95-100%	15	100
その他	0	0
総計	15	100

表3c 評価対象者数

対象者数	人数	%
極めて不十分	0	0
不十分	2	13
どちらとも	2	13
十分	11	73
極めて十分	0	0
総計	15	100

表3d 健康者の代表性

代表性	人数	%
極めて不十分	0	0
不十分	1	7
どちらとも	1	7
十分	12	80
極めて十分	1	7
総計	15	100

表4 検査有効性が望ましい状態になる時期

時期	人数	%
1995-1999	10	67
2000-2004	5	33
2005-2009	0	0
2010-2014	0	0
2015-2019	0	0
2020-2024	0	0
その他	0	0
総計	15	100

2. スクリーニングの効果

現在のスクリーニングの効果の水準については、先天性有機酸代謝異常症は早期発見、早期治療ができ、その治療効果も認められるとする者が82%と大多数を占めた。スクリーニングの効果の水準を評価した根拠についてはいろいろな回答が見られた。今年度の厚生省班会議の”有機酸代謝異常症スクリーニングの効果評価（批判的吟味）”にて報告したように、今回文献検索をした限りにおいては適切な計画のもとにマススクリーニングの効果が報告されている論文はないので、今回の回答してくれた先生方はSELECTIVE SCREENINGにたいする評価の根拠より演繹して評価されたものと考えている。

マススクリーニングの導入を判断するために必要な効果評価の方法は追跡調査（スクリーニングを受診した人、しなかった人を追跡し、比較調査する）が67%、症例研究、臨床的研究（自分の取り扱った症例から、経験的にスクリーニングの効果を判定する）が20%であった。

マススクリーニングの効果が望ましい状態になるのに、あとどのくらいかかるかについての設問では、検査の有効性に較べて時間がかかると考えている方

が多く、60%の方が21世紀に入ってからであると回答があった。この設問も1回目と2回目とで意見の集約化がなく、専門家の間でも意見の分かれるところと考えられた。

表5 スクリーニングの効果の水準

効果の水準	人数	%
早期発見、早期治療できない	0	0
早期発見でき早期治療はできない	0	0
早期発見治療でき効果なし	1	14
早期発見治療でき効果あり	14	93
その他	0	0
総計	15	100

表6 スクリーニングの効果の根拠

根拠	人数	%
無作為化臨床試験	1	7
追跡調査	9	60
症例-対照研究	1	7
前後研究	1	7
生態学的研究	0	0
症例研究、臨床的経験	3	20
その他	0	0
総計	15	100

表7 導入を判断するために必要な効果評価の方法

評価の方法	人数	%
無作為化臨床試験	1	7
追跡調査	10	67
症例-対照研究	2	13
前後研究	2	13
生態学的研究	0	0
症例研究、臨床的経験	0	0
その他	0	0
総計	15	100

表8 スクリーニングの効果が望ましい状態になる時期

時期	人数	%
1995-1999	6	40
2000-2004	7	67
2005-2009	2	13
2010-2014	2	13
2015-2019	0	0
2020-2024	0	0
その他	0	0
総計	15	100

考察：

日本マススクリーニング学会および日本医用マススペクトル学会の2学会共同で設置された、“GC/MSによる化学診断法のマススクリーニングへの応用に関する試験研究班”においては有機酸代謝異常症のみならず、アミノ酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、糖代謝異常症などのスクリーニングの可能性も含めた視野で検討を行っている。全ての疾患

のスクリーニングを評価の対象とすると極めて煩雑となるため、今回の研究では有機酸代謝異常症のみについてを検討課題とした。

スクリーニングの有効性（感度、特異度）に関する因子としては、1）検査法そのものの信頼性、2）対象疾患の病態の多様性が考えられる。先天性有機酸代謝異常症を乾燥尿濾紙、GC/MSを用いて診断する方法の信頼性、安全性、患者の受け入れやすさ、簡便性、検査手技などの測定可能性については、本研究班で“有機酸代謝異常症スクリーニングの効果評価（批判的吟味）”にて報告したように、良好な結果が得られている。今回のマススクリーニングは生後5日の新生児を対象に行う予定であるが、新生児期における有機酸代謝異常症の病態については、いまだ解明されていない点が多く残されている。このためスクリーニングの有効性、特に感度についてはある程度の偽陰性が出る可能性を含んでいる。

アンケートでは現在の検査法の有効性について、感度は回答の半数以上が良好の水準にあるとしたが、特異度はいまだ不十分であるとの意見が多かった。マススクリーニングにていまだ患者が確認されていない段階では、感度を評価するのに考慮した患者数、患者の代表性などが不十分であるとの回答が多いのは当然であった。特異度を検討するのに検討した対象数、健康者の代表性などは十分であるという回答が多かった。

スクリーニングの効果についての設問では早期発見、治療可能、治療効果ありとする意見が多かった。広範囲のスクリーニングの導入を判断するためには、追跡調査法による効果評価の方法が必要であるとの意見が多数を占めた。スクリーニングの効果が望ましい状態になる時期は、2000年以降であるとの回答が多かった。

今回のスクリーニングは上記のように当初より多項目スクリーニングを目指している。有機酸代謝異常症だけでも幾つかの疾患をスクリーニングしており、その有効性（感度、特異度）さらには効果については、疾患によりその評価が大きく異なることが考えられる。

今後3次、4次アンケートを行い、意見の集約化をさらに進め、有機酸代謝スクリーニングを導入するのに必要な条件を明確化にすることが必要であると考えられる。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:有機酸代謝異常症のスクリーニングを地域で広範囲に導入するに当たって、どのような条件を整えれば良いかを検討するため、国内の有機酸代謝異常症の専門家を対象に、アンケート調査をデルファイ法にて行った。

現在の検査法の有効性については、感度は回答の半数以上が良好の水準にあるとしたが、特異度はいまだ不十分であるとの意見が多かった。マススクリーニングにていまだ患者が確認されていない段階では、感度を評価するのに考慮した患者数、患者の代表性などが不十分であるとの回答が多いのは当然であった。特異度を検討するのに検討した対象数、健康者の代表性などは十分であるという回答が多かった。

スクリーニングの効果についての設問では早期発見、治療可能、治療効果ありとする意見が多かった。広範囲のスクリーニングの導入を判断するためには、追跡調査法による効果評価の方法が必要であるとの意見が多数を占めた。スクリーニングの効果が望ましい状態になる時期は、2000年以降であるとの回答が多かった。