

先天代謝異常学会および新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究班共同作成

新生児マススクリーニング対象疾患を中心とした診療ガイドライン

はじめに

2014年までにタンデムマスによる新生児マススクリーニングが全国のすべての都道府県で実施されることになり、少なくとも先天代謝異常症の16疾患、2次疾患の重要な疾患を含めて20疾患程度がスクリーニングされます。これらの疾患の多くは一般の小児科医にとってはなじみが少ない疾患で、それぞれの疾患頻度は高くないが、これらの疾患を合計すれば1万人に1人以上の頻度になり、疑い例を含めれば、日常の診療において経験することになります。特に対象疾患疑いで紹介された場合、何をすべきか？どう診断に結びつけるのか、診断確定までどうすべきか？などを含めたガイドラインが必要と考え、日本先天代謝異常学会診断基準、診療ガイドライン委員会および厚生労働省難治性疾患克服事業の「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」班(遠藤班)にて検討を重ねてきました。ここに初版の新生児マススクリーニング対象疾患診療ガイドラインを発刊いたします。本ガイドラインが新生児マススクリーニングによってスクリーニング陽性と判断された新生児への対応、対象疾患の診断、治療に役立つことを願っています。

本ガイドラインの基本的な考え方、記載方法

先天代謝異常症は遺伝性の希少疾患であり、その頻度は多いもので数万人に1名という頻度である。1つ1つの疾患の頻度は高くないため、その診断、治療に経験が豊富な医師というのは非常に限られている。

本邦において全国に普及するタンデムマススクリーニング対象の先天性代謝異常症も1つ1つの疾患の発症頻度は低いものの、合計すれば1万人に1名以上

の頻度となり、毎年それぞれの地域でマススクリーニング陽性例への確定診断、治療を行うことが必要になる。どのように診断するかという診断基準の策定が急務となり、日本先天代謝異常学会では 2013 年に診断基準の策定をおこなって公表している。それに続いて本邦においてどの地域にあっても標準的な診療を行っていくためには、診療ガイドラインが必要である。本ガイドラインは主に新生児マススクリーニングで診断される疾患を中心に、スクリーニング陽性例から確定診断へのステップを上記診断基準にしたがっておこなうプロセス、その後の治療、フォローアップについてのガイドラインを作成したものである。日本先天代謝異常学会の診断基準、診療ガイドライン策定委員会が厚生労働省難治性疾患克服事業の「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」と共同して策定した。

先天代謝異常症の診断

先天代謝異常症においては、原因となる酵素などの蛋白が欠損する事によって生じる臨床像、臨床検査所見から臨床的な疑い例となり、その疾患に特有と考えられる特殊な生化学的異常パターンから生化学診断がなされ、原因蛋白の欠失、減少、酵素活性の低下、遺伝子変異の同定から確定診断がなされている。ある疾患においては、生化学的診断が確定診断としての位置づけとなっており、ある疾患においては生化学的診断のみでは複数の疾患が鑑別できず、原因蛋白の欠失、酵素活性異常、遺伝子変異の同定が確定診断に必要な疾患も存在する。本ガイドラインにおいては、どのレベルでの診断で確定診断とすべきかについて、各疾患で個別に示した。

先天代謝異常症の治療

治療法の選択などにおいて、一般に症例数が非常に少なく、エビデンスレベルが高いと言われるランダム化試験による治療法の解析という通常頻度の高い疾患に行われている手法を用いた検討は残念ながらほとんどない。最近承認された治療薬においては非ランダム化比較試験のレベルのエビデンスを持つものもある。そこで、エビデンスレベルの記載に当たってはレベル III 以上のエビデンス

スを持つ場合には、それを明記する(表 1)。通常はその希少性から、生化学的な病態から考えて、エキスパートが妥当と考えられる治療法が選択され、それが症例において有効であったという症例報告レベルの積み重ねによって成り立っている。そのため症例報告、ケースシリーズでのエビデンス、エキスパートオピニオンによる場合には明記しないで記載する。上述のごとく多くの疾患治療では論文としてのエビデンスは乏しいものの、生化学的、病態的な妥当性があるものが多く、推奨レベルは表の A~E として委員会でコンセンサスを得て記載する。

表 1

エビデンスレベル	
レベル	基づいているエビデンス
I	systematic review/ RCTのメタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験
III	非ランダム化比較試験
IV	コホート、症例対象研究
V	症例報告やケースシリーズ
VI	患者データに基づかない専門家意見

表 2

推奨度	
A	I~IIIのエビデンスに基づく推奨で行うべきもの
B	生化学的、病態的に妥当性があり、症例で効果があると報告されており行うべきもの
C	症例で効果があると報告されており、考慮すべきもの
D	生化学的、病態学的に妥当性はあるが反対意見もあるもの
E	科学的根拠や症例報告などに基づいて行ってはいけないこと

先天代謝異常症の検査においは、特殊検査があり、現時点で保険適応でない検査も多い。それについては表 3 のような記載を行った。実際に平成 26 年の段階では新生児マススクリーニング 1 次対象疾患については、遺伝学的検査として 1 症例に 1 回のみ 1 点の保険請求ができる。遺伝学的検査は、遺伝子検査の他、酵素診断などの遺伝病の確定診断ということになる。しかし現状では 1 点の保険点数以内で遺伝子検査を提供する検査施設はないのが実情である。

表 3

検査について	
*	保険適応であるもの
**	保険適応ではなく研究レベル、自費レベルであるもの

また先天代謝異常症の治療薬についても、その特殊性から保険適応外の薬、試薬を使わざる得ない場合がある。それについても平成 26 年の段階で記載した。

表 4

治療薬について	
*	保険適応であるもの
**	医薬品として認められているが、現時点で保険適応でないもの
***	試薬など医薬品でないため、倫理委員会等をへて用いるべきもの

各疾患の診療ガイドラインの前に、代謝救急のガイドラインを加えた。それは新生児マススクリーニングの対象疾患をふくめ、診断が着かない段階で、急性期症状を呈することがあるため、その対応のガイドラインを示すことは意味があることと考えたからである。

また新生児マススクリーニング疾患ではないが、診断に苦慮する糖原病、ウイルソン病に対する診療ガイドラインを、今回のガイドラインの中に加えている。

今回のガイドラインは先天代謝異常学会のアクティブメンバーが、3 年にわたり、集まって検討して作成した。今後更によりよきガイドラインにしていく必要があり、実際にこのガイドラインを用いて診断治療を行っていただき、ご意見をいただければ、幸いである。

ガイドライン作成委員長 深尾敏幸