

2019年9月25日、台湾大学小児病院にて Yin-Hsiu Chien教授にインタビュー

聞き手 遠藤文夫



国立台湾大学小児科教授
Yin-Hsiu Chien先生

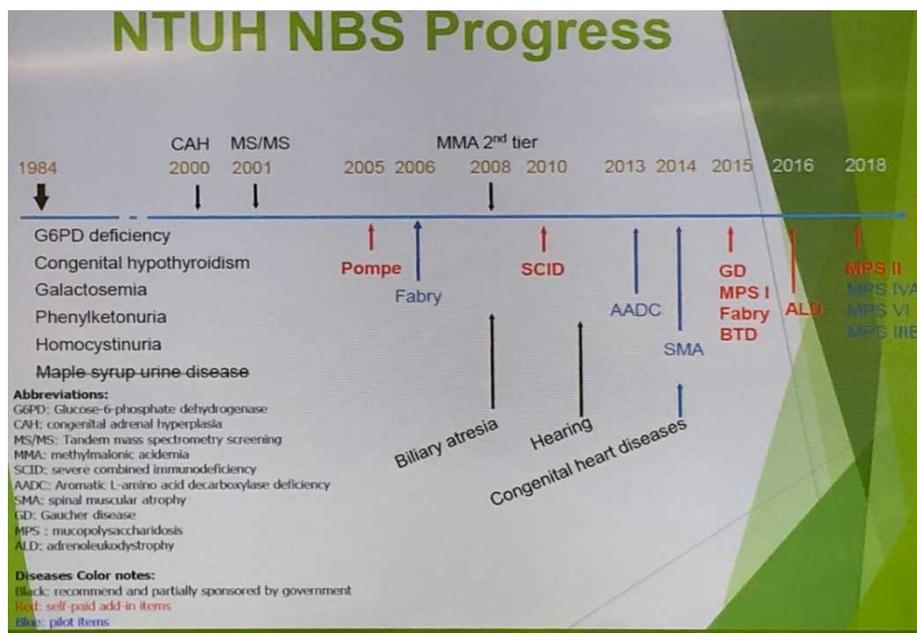
NTUH NBS Progress

Q. 台湾は新生児スクリーニングの先進国と言われており、新規の対象疾患を次々と増やしていますが、まずは、台湾での新生児スクリーニングの経緯を教えてください。

A. このスライド（下図）は国立台湾大学での新生児スクリーニングの経緯を示しています。フェニルケトン尿症（PKU）やホモシスチン尿症などの代謝疾患の新生児スクリーニングが始まったのは1984年です。その後、2005年にポンペ病、翌年にファブリー病、2010年に重症複合型免疫不全症（SCID）、2015年にはタンデムマスを利用し複数のライソゾーム病（ゴーシェ病、ムコ多糖症（MPS）1型、ファブリー病、バッテン病（BTD））を始めました。2016年には副腎白質ジストロフィー（ALD）、2018年にMPS2型・4A型・6型・3B型を追加しました。脊髄性筋萎縮症（SMA）を始めたのは2014年です。

Q. 2014年とはずいぶん早い時期に始めましたね。その頃治療薬はなかったのではないですか。

A. そうです。その当時、バイオジェン社による臨床試験に参加していました。本来であれば2013年にはSMAの新生児スクリーニングを開始する予定でしたが、試験の準備に時間がかかったため、1年遅らせ2014年に開始しました。台湾の年間出生数は約20万です。我々の新生児スクリーニングプログラムの対象疾患群は2つに分けられます。一つはPKUやメープルシロップ尿症（MSUD）、メチルマロン酸血症（MMA）といったタンデムマス検査の対象疾患群（Target Disease）、もう一つはライソゾーム病などを含むオプションスクリーニングの対象疾患群で、検査を受けたい疾患を選ぶことができ、料金を支払って検査を受けます。



Structure of NBS in Taiwan ~Payment~

Q. 新生児スクリーニング検査を受けるための費用について教えてください。

- A. 台湾では新生児スクリーニングにかかる費用の一部が政府から償還されます。全員が受けるTarget Diseaseでは、1新生児あたり約800台湾ドルの検査料を両親が払いますが、そのうち約200台湾ドルが政府から償還されます。ちなみに低所得者や原住民では検査料は約半分になっています。一方、オプションスクリーニングでは、両親が検査を受けたい疾患を選んで、受けた分の料金を支払います。オプションスクリーニング対象疾患の検査をすべて（11疾患）受ける場合、約1,500台湾ドル（約50米国ドル）がかかります。SMAのスクリーニング検査は今のところ無料で行っていますが、将来的には有料になる予定です。ちなみにTarget diseasesについて同意取得は不要ですが、オプションスクリーニングについては同意取得が必要です。オプションスクリーニングは疾患によって料金に違いがあります。また疾患によって産科クリニックの-marginも違います。我々の施設では、台北市を中心に6つの行政区分地域での新生児スクリーニング検査を担当しており、その地域には約200の産科クリニックがありますが、それぞれで検査料金に多少の違いがあります。

Coverage

Q. 新生児スクリーニングを受ける両親の割合を教えてください。

- A. 台湾での新生児スクリーニングの受検率は開始当初は約7%でしたが徐々に増え、1992年には94%、現在それは99.5%以上となっております。オプションスクリーニングについてはSMAで約93%、その他の疾患では80~90%になっています。

Time to report

Q. 検査にかかる日数について教えてください。

- A. 検体（濾紙血）を受理してから結果報告までの時間は非常に重要なポイントです。我々の施設では、93%の検体について生後3日目までに採取できています。また、94.7%の検体が採取後2日以内に我々の施設に届けられます。受理したすべての検体について、Target diseaseについては3日で、オプションスクリーニング対象疾患については5日で結果報告ができています。



検査室の風景

Referring

Q. 結果が陽性だった場合は？

- A. 検査結果が明らかに異常だった場合、すぐに精密検査のため専門病院に児を紹介します。結果がボーダーラインだった場合、2回目の濾紙血を採取し再検査をし、そこで異常だった場合は専門病院に紹介します。

Education

Q. スクリーニングに関して、医療関係者や両親に対して、どのように教育を行っていますか？

- A. 疾患と検査についての教育はとても大切です。我々の施設では、地域の産科クリニックを含め、関連の医療従事者に教育プログラムを提供しています。検査を実施する我々にとって、そのような教育と、また関連の人々とのコミュニケーションもとても重要と考えています。医療従事者だけでなく、検査を受ける可能性のある両親に対しても、関連情報を提供しています。疾患や検査、バイオマーカーについてなど、様々な情報についてパンフレットを作成しています。通常、産科クリニックに妊婦さんが受診した際、妊娠についてのいろいろな説明を受けた後、新生児スクリーニングについて簡単な説明を受けます。詳細については、実際に出産した後、パンフレットやビデオ、スライドを使いながら説明を受けることができます。出産前に受ける説明に比べるとより詳しい説明となり、両親がどの疾患の検査を受けるかを決めます。また万が一、検査結果が陽性であった場合のためにQRコードを設定しており、そこから詳細な情報にアクセスできるようになっています。

Newborn Screening for SMA

Q. SMAの新生児スクリーニングについてもう少し詳しく教えて下さい。

- A. SMAの新生児スクリーニングを2014年から実施しています。論文（J Pediatr 2017;190:124-9）では2016年9月まで120,000の新生児で実施し、7名の患者が診断されたことを報告しています。その後も継続して実施しており、現時点では20名の患者が診断されたこととなりますが、頻度は変わらず1 in 20,000です。
- Q. 論文を拝見した限り、新生児スクリーニングで陽性となった患児によって、その後診断される時期に違いがあるようですが、例えば、生後4日目で診断された患児、生後11日目で診断された患児と大きな違いがあります。その要因は何でしょうか。
- A. それは検査の流れによります。理想的には、生後2～3日目で検体が採取され、その後2日以内に我々の検査センターに検体が届きます。検査は1～2日内に行われ、さらに1～2日以内に結果が報告されます。異常がある場合、結果が出次第、両親に連絡し、できるだけ早い時期に受診するようお伝えします。一人目のお子さんがSMAであって二番目のお子さんもSMAであることがわかっている場合は、出生後、入院を続けているので、とても早く診断されますが、通常診断されるのは、平均で生後7日目になります。しかし時々、検体の到着が週末にかかってしまうと、両親の来院に時間がかかるということもあり、遅いときは生後11日目にやっと診断できるというふうになります。SMN2が2コピーの場合は至急な対応が必要です。両親にはすぐに赤ちゃんを連れて、今日明日にでも来院するように伝えます。4コピーの場合は、もう少し余裕があります。説明をしても治療を拒否するご両親もいます。臨床試験に参加する場合、3コピー以上はクライテリアに合わないため、バイオジェン社が提供するEarly Access Program（EAP）の順番待ちになります。EAPは生後6か月までに発症しているというのが条件になります。4コピーの場合、いつ発症するかわかりませんので、ご両親にはそのことを伝え、何か異常があったらすぐ来院するように伝えます。

Newborn Screening for SMA(つづき)

Q. 治療を拒否するというのはいったいどういった理由からでしょうか。

A. ご両親に治験やEAPのことを含め、早く治療すれば正常に成長する可能性があるという説明しても、SMAはとても重い病気で助からないという固定観念があり、その児のために治療はせず、natural courseを選ばれる場合があります。そういった症例では、遺伝カウンセリングが重要になってきます。

Q. ノバルティス社とバイオジェン社の治療薬について、どういった印象をお持ちでしょうか。

A. 治療タイミングがとても大事だと思っています。例えば、生後3週間で治療開始した場合と生後3か月で治療開始した場合には大きな違いがあります。しかし、同時期に治療した場合、どちらの治療薬も同じ効果が期待できていると思っています。我々が治療した患児はSMN2が2コピーで重症型、生後すぐから症状がありましたが、生後約1か月でノバルティス社の治療薬で治療し、現在治療後3か月になりますがとてもアクティブです。重症型でも生後すぐに治療すれば良い結果が得られるということです。

そのほかの違いと言えば、バイオジェン社のEAPは無償で、今日申請すれば明日には承認が得られます。一方、ノバルティス社の方は、もし薬剤が入手できたとしても、いろいろな準備が必要で、児だけでなく母親のAAV抗体値を測定しなければならないし、準備に時間がかかります。

しかし1回の投与で済むというところは魅力的です。どちらか一方だけがいいということは私個人的にはありません。

すべての説明をし、両親に選択してもらうようにしていますが、両親にとっては1回の治療で済む方が好まれるようです。我々は、いろいろな準備を行い、できるだけ早く投与できるよう支援します。

ノバルティス社の治療薬での治療の際は1週間入院をさせており、投与後は1~2日間入院させますが、退院後も頻回に来院してもらっています。おそらく最初の1か月間は3日に一度は来院してもらっています。

どちらの治療薬についても、承認はされていますが、治療費の保険償還はまだ承認されていません。

バイオジェン社の治療薬は3年前に承認されており、保険収載承認のプロセスが早く進んでおり、おそらく今年年末（2019年末）には承認されると思っています。ノバルティス社の方はその次ということになりますが、おそらくバイオジェン社の方に比べると早いスピードで承認されると思っています。



Yin-Hsiu Chien教授と医療チームと遠藤文夫