

分担研究課題名：今後の新生児マススクリーニングの在り方に関する研究

新生児スクリーニング情報の全国ネットワーク化の検討 および新規候補疾患スクリーニングの現状調査

研究分担者：山口 清次（島根大学医学部小児科・特任教授）

研究要旨

わが国の新生児マススクリーニング（NBS）は、2001年以後自治体事業である。NBS対象疾患は稀少疾患が多く、各自治体では患者数が少なく情報が乏しくなりがちで、十分に行政サービスに生かせない面がある。自治体を超えて全国ネットワーク化によって情報共有、情報交換できる体制が望ましい。今年度、各自治体担当者と、各自治体のNBS中核的医師を対象にネットワーク化についてアンケート調査した。NBS連絡協議会または代替の会議は83%の自治体で活動していた。残りの9自治体（17%）は連絡協議会活動がなかった。NBSの説明と同意書の全国統一について中核的位置の全員が賛同した。87%の自治体も統一した説明書があれば利用したいと回答した。使用済みの血液濾紙（DBS）の目的外活用について中核的医師（小児科医）の95%が条件付きで賛同した。今後倫理的な問題をクリアするため一定のルール作りも課題である。

今後NBS対象となることが期待される候補疾患について、国内でのスクリーニング試験研究や有料スクリーニングの現状について調査した。NBSのあり方に関する基本的な考えかたとして、経済的・地域的格差を生じないことが望ましく、試験研究の進め方・有料とする場合の費用設定などについてもルールづくりが求められる。

研究協力者

但馬 剛（国立成育医療研究センター研究所
マススクリーニング研究室・室長）

A. 研究目的

わが国の新生児マススクリーニング（NBS）事業は1977年に国の事業として始まったが、2001年より地方分権の流れの中で自治体事業となって現在に至っている。2014年からはガスリー法に代わってタンデムマス法（TMS）が全国自治体で導入され、対象疾患が飛躍的に拡大した。

TMS対象疾患は、種類が多いが個々の疾患は極めてまれな疾患である。NBSで発見される患者数は自治体単位では極めて少ないために、正しく評価できない。そこでNBSの標準

化、効率化を目的として、全国レベルのネットワークによる情報共有体制を検討した。

全国自治体の担当者と中核医師を対象に、各地区のNBS連絡協議会の活動状況、説明・同意書の統一化、使用済み血液濾紙の有効活用の在り方についてアンケート調査し、今後のあり方について検討した。

B. 研究方法

1) 全国自治体の連絡協議会

自治体担当者（47都道府県）に、NBS連絡協議会の設置状況についてアンケート調査した。

2) 各自治体の患者発見状況

各自治体の中核的医師を対象に、2017年度

の患者発見状況をアンケート調査した。

3) 説明と同意書の統一についての意見

- a. 中核的医師を対象に、説明と同意書の全国統一について意見を聞いた。
- b. 自治体担当者を対象に、もしも統一された説明同意書が作成されたら、採用の可否を訊ねた。

4) 使用済み血液濾紙 (DBS) の保存状況

自治体担当者に使用済みの血液濾紙の保存期間について訊ねた。

5) 使用済み DBS の目的外使用について

- a. 中核的医師を対象に、DBS の目的外使用についての可否を訊ねた。
- b. 自治体担当者に、説明と同意書に DBS の目的外使用の事を説明と同意書に記載されているか訊ねた。

6) 新規 NBS 候補疾患のスクリーニング実施状況について

新規候補疾患のスクリーニングは、各自治体の NBS を受託している検査機関、あるいは独自の法人を設立して実施されていることが学会報告等で知られており、公開情報や直接照会によって現状を調査した。

(倫理面への配慮)

島根大学医の倫理委員会の承認を受けている (2015 年 10 月) 「TMS スクリーニングで発見される患者の臨床経過、生化学的評価の検討」。

C. 研究結果

1) 全国自治体の連絡協議会

表 1 に示すように、2018 年時点で、47 都道府県のうち 29 自治体 (62%) が連絡協議会を設置しているという回答した。2017 年度は 34 自治体 (72%) であった。連絡協議会は開催しないが周産期医療会議等で NBS の議題を取り上げている (代替会議) という自治体が 2018 年度 10 (21%)、2017 年度 6 自治体 (13%) であった。

表 1. 連絡協議会の設置状況

連絡協議会	2017		2018	
	あり	34 (72%)	(85%)	29 (62%)
代替会議	6 (13%)	10 (21%)		
なし	7 (15%)		9 (19%)	

2) 各自治体の患者発見状況

2017 年度に TMS スクリーニングで発見された患者数はを調査したところ、年間 12 例だった自治体は 1 つ、9 例という自治体が 3 つ、8 例が 1 つ、一方でゼロであったという自治体は 10 あり、例のみだったのが 13、2 例が 6 自治体であった。2017 年度の②発見された患者数が年間 2 例以下という自治体は 47 都道府県のうち 29 であった。

2017 年度に発見された患者数と内訳はを表 2 に示す。総発見患者数 (3 県のデータを除く) は 122 例、頻度は 1:7, 123 であった。

表 2. 2017年度にタンデムマス法 (TMS) によって発見された患者内訳

アミノ酸血症		有機酸血症		脂肪酸代謝異常	
PKU	22	メチルマロン酸血症	5	CPT1欠損症	1
HPA	7	プロピオン酸血症	19	CPT2欠損症	2
PTPS欠損症	2	MCC欠損症	4	VLCAD欠損症	16
シトリン欠損症	12	イソ吉草酸血症	1	MCAD欠損症	18
シトルリン血症 I 型	1	グルタル酸血症 I 型	1	カルニチン欠乏症	4
MAT欠損症	2	複合カルボキシラゼ欠損	2		
ホモシスチン尿症	3				
計	48	計	32	計	41
総発見患者数* 122			全体の頻度 1:7, 123		

* 患者総数は、統計の間に合わなかった滋賀県、岡山県、福岡県含まない出生総数 876, 068 での数字である。

* 略字: PKU=フェニルケトン尿症; HPA=高フェニルアラニン血症; PTPS=ピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素 (BH4 代謝酵素); MAT=メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ; MCC=メチルクロトニル-CoA カルボキシラーゼ; CPT1 と CPT2=それぞれ、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-I と-II; VLCAD と MCAD=極長鎖と中鎖アシル-CoA 脱水素酵素。

3) 説明と同意書の統一について

NBS の説明と同意書を全国統一することについて、中核医師に訊ねたところ、表 3 のように回答のあった 43 名すべてが「全国統一すべき」と「ある程度統一すべき」という回答であった。

表 3. 中核医師 (小児科医) の意見

全国統一すべき	16 (37%)
ある程度統一すべき	27 (63%)
必要なし	0

自治体担当者に、全国統一の説明書があればそれを利用することについて訊ねたところ、表 4 に示すように「あれば利用したい」が 87% であった。

表 4. 全国統一の説明書同意書について (自治体)

あれば利用したい	54 (87%)
現時点では不要または保留	8 (13%)

4) 使用済み血液濾紙 (DBS) の保存状況

使用済み血液濾紙の保存期間について自治体担当者に尋ねたところ、表 5 に示すように 1 年が (2 自治体)、2 年 (1 自治体)、3 年 (5 自治体)、5 年 (4)、10 年 (1) などと自治体によってまちまちであった。この他の 34 自治体での情報は不明であった。

表5. 使用済み血液濾紙の保存期間

保存期間	自治体数 (N=47)
1年	2
2年	1
3年	5
5年	4
10年	1
不明	34

5) 使用済みDBSの目的外使用について

自治体担当者に、「説明書に使用済みDBSの使用について記載があるか」という質問に対して「記載している」としたのは65自治体（政令市を含む）のうち17であった。この他の48自治体では記載していない」という回答であった（表6）。

表6. 使用済み血液濾紙の目的外使用について説明書への記載

記載してある	17 (26%)
記載なし	48 (74%)

各自治体の中核的医師を対象に、使用済みのDBSの活用について意見を聞いたところ、表7に示すように「条件付きで利用可」が37名（82%）、「匿名なら利用可」という意見が6（13%）で、「利用不可」という回答は2名であった。

表7. 使用済み血液濾紙の活用について（中核医師）

条件付きで利用可	37 (82%)
匿名なら利用可	6 (13%)
利用は不可	2

6) 新規NBS候補疾患のスクリーニング実施状況について

東京都・埼玉県・千葉県・愛知県・福岡県・熊本県にて、ライソゾーム病（ムコ多糖症・ポンペ病・ファブリー病・ゴーシェ病）・副腎白

質ジストロフィ・重症複合免疫不全症（SCID）が様々な組み合わせでスクリーニングされていることが確認された。熊本県のムコ多糖症スクリーニング以外は有料検査として実施されており、価格設定は2640円～7000円に分布していた。

D. 考察

現時点でNBSは自治体事業となっているために、患者数、専門家の有無、自治体の取り組みなどのちがいによって地域間の温度差が生じやすい。2017年度だけをとってみてもTMSスクリーニングで発見された患者数がゼロだったという自治体が12もあるように、各自治体単位では患者数が少ないために疾患情報を把握しにくく適切な行政サービスを行うことは容易でない面がある。今回のアンケート調査で、各自治体の中核的医師（小児科医）のほとんどが「NBSの全国ネットワーク化」は望ましいと考えていることが確認された。

第一ステップとしてNBSの説明と同意書を全国統一するというプランについて、各自治体のNBS担当者、中核的医師の大多数が肯定的な意見であることも確認された。さらに使用済みDBSの有効活用については中核的医師（小児科医）の大部分がその意義を認めている。現時点では、DBSの保存期間は自治体によってバラバラであることがうかがえた。今後使用済みDBSの有効活用について、倫理問題をクリアしたルール作りを含めた検討が必要である。

自治体のNBS事業をネットワーク化することを目的として、地域保健総合推進事業（公衆衛生協会）の補助金によって「新生児スクリーニング全国ネットワーク会議」が開催された。参加した医師の多くが、新情報共有、情報交換に有意義という感想であった。今後、新しい対象疾患の検討、患者追跡情報の解析、NBSの在り方等を厚労省等に提言できる「NBS

諮問委員会」のような組織を設置して、そのもとで全国ネットワーク化が進められることが期待される。

今後の対象疾患拡大については、NBS サービスのあり方に関する基本的な考えかたとして、経済的・地域的格差を生じないことが望ましく、試験研究の進め方・有料とする場合の費用設定などについてもルールづくりが求められる。

E. 結論

これまでわが国の NBS は自治体事業として実施されてきたが、各自治体では取り組みには温度差がある。自治体担当者、各地区の中核的医師（小児科医）の大部分が、NBS の全国ネットワーク化について賛同していることが確認された。今後ネットワーク化を進めて、NBS の事業の質向上、地域格差の是正、全国患者登録追跡、使用済み DBS の有効活用等に生かすべきである。対象疾患の拡大についても同様に、経済的・地域的格差のない保健サービスとして確立させていくことが求められる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yang YL, Dung VC, Khanh NN, Verma IC, Bijarnia-Mahay S, Lee DH, Niu DM, Hoffmann GF, Shigematsu Y, Fukao T, Fukuda S, Taketani T, Yamaguchi S.: Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: selective screening vs. expanded newborn screening. *Mol Genet Met Rep* 16: 5-10, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2018.05.003>
- 2) Yamada K, Shiraishi H, I, Oki E, Ishige M, Fukao T, Hamada Y, Sakai N, Ochi F, Watanabe A, Kawakami S, Kuzume K,

Watanabe K, Sameshima K, Nakamagoe K, Tamaoka A, Asahina N, Yokoshiki S, Miyakoshi T, Ono K, Oba K, Isoe T, Hayashi H, Yamaguchi S, Sato N: Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan. *Mol Genet Met Rep* 15: 55-63, 2018 (Feb) DOI: 10.1016/j.ymgmr.2018.02.003

- 3) Watanabe K, Yamada K, Sameshima K, Yamaguchi S: Two siblings with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency suffered from rhabdomyolysis after L-carnitine supplementation. *Mol Genet Met Rep* 15: 121-123, 2018 (Feb) DOI: 10.1016/j.ymgmr.2018.03.007
 - 4) 山口清次: タンデムマス法を導入した新生児マススクリーニングの効果と課題. *公衆衛生* 82(2): 1-7, 2018
 - 5) 山口清次: 有機酸・脂肪酸代謝異常症の診断と治療の進歩. *小児科* 59(4):417-425, 2018
 - 6) 山口清次、青木菊麿、鶴田憲二: 新生児マススクリーニングで発見された患者の長期追跡体制の必要性: フェニルケトン尿症の成人患者の生活実態調査を通して. *公衆衛生情報* 6: 10-12, 2018.
- ### 2. 学会発表
- 1) 山口清次: タンデムマス・スクリーニングの成果と今後のあり方. 第 121 回日本小児科学会、福岡、2018
 - 2) 山口清次: タンデムマス・スクリーニングの臨床的意義と患者の全数登録・長期追跡の重要性. 第 65 回日本小児保健学会、米子、2018
 - 3) 山口清次, 但馬剛, 青木菊麿, 森岡久尚, 鶴田憲一: 自治体と協力した新生児スクリーニング全国ネットワークによる患者登録・長期追跡体制の検討. 第 45 回日本マススクリーニング学会, さいたま、2018

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 特になし

表8. 新規候補疾患スクリーニングの現状調査

実施地域	実施主体	対象疾患	実施方法	検査実施機関	検査料金	備考
熊本県	KMバイオロジクス株式会社	ファブリー病 ポンペ病 ゴーシェ病	対象：県内の全産科医療機関で出生する赤ちゃんで保護者が希望する方 ろ紙血検体：従来の新生児スクリーニングで採血された検体を使用 インフォームドコンセント有	KMバイオロジクス * 現行スクリーニング検査施設	3,000円	
	熊本大学小児科 (一社)稀少疾患早期診断ネットワーク)	MPS-1 MPS-2		熊本大学小児科	無料	研究として実施 KMバイオロジクスへ移行予定
福岡県	NPO法人IBUKI	ファブリー病 ポンペ病	対象：県内のスクリーニングに参加希望する産科医療機関出生する赤ちゃん ろ紙血検体：従来の新生児スクリーニングで採血された検体を使用 インフォームドコンセント有	KMバイオロジクス * 現行スクリーニング検査施設)	2,640～ 3,140円	産科医療機関の説明・指導料で異なる
愛知県	(公財)愛知県健康づくり進行事業団 名古屋市立大学小児科 藤田保健衛生大学	SCID ポンペ病	対象：県内のスクリーニングに参加希望する産科医療機関出生する赤ちゃん ろ紙血検体：従来の新生児スクリーニングで採血とは別の濾紙に2スポット採血（SCID/ポンペ病用） インフォームドコンセント有	SCID：愛知県健康づくり進行事業団 * 現行スクリーニング検査施設 ポンペ病： KMバイオロジクス	6,000円	2019年4月からポンペ病スクリーニングも愛知県健康づくり進行事業団で実施予定
千葉県 埼玉県	(一社)稀少疾患の医療と研究を推進する会	ポンペ病 MPS-1 ファブリー病 (男児のみ)	対象：県内のスクリーニングに参加希望する産科医療機関出生する赤ちゃん ろ紙血検体：従来の新生児スクリーニングで採血とは別の濾紙に2スポット採血（ポンペ・MPS-1・ファブリー用） インフォームドコンセント有	かずさ研究所	7,000円	
東京都	帝京平成大学 埼玉医科大学 千葉県子ども病院 成育医療研究センター	拡大予定： MPS-2 ALD				