

平成29～31年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業
(健やか次世代育成総合研究事業)

新生児マススクリーニング検査に関する 疫学的・医療経済学的研究

研究成果紹介資料



2020年3月

研究代表者 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)

はじめに

本研究班は、タンデムマス法による新生児マススクリーニングの試験研究ならびに、自治体事業への採用が実現した2013年度以降、実施体制の均てん化や発見患者情報の集約体制の構築に取り組んできた、母子保健課指定研究（研究代表者：山口清次）の後を受けて、タンデムマス法導入によって得られた疫学的知見を基に費用対効果を再検証することを主な課題として発足しました。当初の分担課題設定は以下の通りです。

- 1) 新生児マススクリーニングの全国標準化に関する研究
- 2) 新生児マススクリーニング発見症例の登録・コホート体制の構築に関する研究
- 3) タンデムマスNBS試験研究で発見された患者の予後に関する研究
- 4) 新生児マススクリーニング発見患者の健康管理向上に関する研究
- 5) 各対象疾患に対する新生児マススクリーニングの有用性評価に関する研究
- 6) 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

これを基に、軌道修正を図りながら取り組んだ研究成果の主な内容を取りまとめたのが本冊子となります。新生児マススクリーニングをよりよいものにしていくための資料として、ご関心の方々にお役立ていただければ幸いです。

目次

	ページ
1. 新生児マススクリーニング対象疾患の頻度に関する従来知見	1
2. 新生児マススクリーニング発見患者情報を集約するための取り組み	4
3. 新生児マススクリーニング発見患者のコホート追跡	5
4. 新生児マススクリーニング発見患者の予後に関する後方視的調査	6
5. CPT2 欠損症の新生児マススクリーニング全国実施の実現	8
6. 新生児マススクリーニングの確定検査：安定提供の確保	11
7. 新生児マススクリーニング検査の標準化	12
8. 新生児マススクリーニングの費用対効果に関する検討	14
9. 新規候補疾患の新生児マススクリーニングへの適合性評価	15
付録：配布済みリーフレット再掲：	
「CPT2 欠損症患者の診療に関わっておられる方へ」	19
「お子さんが CPT2 欠損症と診断されたご家族の皆様へ」	23

1. 新生児マススクリーニング対象疾患の頻度に関する従来知見

(1) 新生児マススクリーニングの始まりと変遷

わが国の新生児マススクリーニングは、昭和52(1977)年度に開始されました。初期の対象疾患は、「ガスリー法」で検査するアミノ酸代謝異常症3疾患(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)と、ガラクトース血症・先天性甲状腺機能低下症・先天性副腎皮質過形成の6疾患でした。1997年度からは「タンデムマス法」の試験研究が進められ、2013年度から尿素サイクル異常症2疾患・有機酸代謝異常症7疾患・脂肪酸代謝異常症4疾患が全国でスクリーニング対象に加わりました。その後、当研究班の取り組みのひとつとして、脂肪酸代謝異常症のひとつであるCPT2欠損症が、2018年度から対象疾患に追加されています。

(2) 当初の対象6疾患の国内頻度：特殊ミルク事務局による調査データ

1977年度のNBS開始から2002年度までは、恩賜財団母子愛育会特殊ミルク事務局によって、対象6疾患の発見患者数や、治療用ミルクが供給された患者の経過・予後に関する調査が行われていました(表1)が、2001年の自治体事業化と、2003年の個人情報保護法成立などを受け、その後は発見患者の系統立った情報収集は困難になっています。

表1. タンデムマス法導入以前の新生児マススクリーニング対象疾患の頻度

疾患名	患者数 ¹⁾	頻度 ¹⁾
フェニルケトン尿症/高フェニルアラニン血症	506	1/58,217
テトラヒドロビオプテリン欠乏症	17	1/1,732,820
メープルシロップ尿症	40	1/736,449
ホモシスチン尿症	37	1/796,161
ガラクトース血症Ⅰ型	33	1/892,665
ガラクトース血症Ⅰ型(診断再検証後) ²⁾	16	1/1,841,122
ガラクトース血症Ⅱ型	66	1/446,333
ガラクトース血症Ⅱ型(診断再検証後) ²⁾	33	1/892,665
ガラクトース血症Ⅲ型	216	1/136,379
ガラクトース血症Ⅲ型(診断再検証後) ²⁾	185	1/159,232
先天性甲状腺機能低下症(1979~2000年度)	7,869	1/3,800
先天性副腎皮質過形成(1988~2002年度)	1,098	1/15,800

1) 大和田操：小児内科, 2004;36:1956-1960 より一部改変

*先天代謝異常症は1977~2002年度の成績(受検総数29,457,949人)

2) 大和田操, 青木菊麿：ガラクトース代謝に関する先天性酵素障害症の新生児マス・スクリーニング成績：ガラクトース血症Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ型の発生頻度の検証. 特殊ミルク情報, 2012;48: 68-73

(3) 有機酸・脂肪酸代謝異常症の国内患者数：

タンデムマス法によるスクリーニング試験研究以前のアンケート調査

有機酸・脂肪酸代謝異常症については、タンデムマス法の試験研究が開始される以前の状況が記録されています(表2)。これは発症して診断された患者数ということになりますが、全国の医療機関を対象とするアンケート調査の結果であり、頻度は計算できません。

表2. タンデムマス法導入以前の主な有機酸・脂肪酸代謝異常症の患者数

有機酸代謝異常症 ¹⁾	患者数	脂肪酸代謝異常症 ²⁾	患者数
メチルマロン酸血症	68	CPT2 欠損症	16
プロピオン酸血症	32	グルタル酸血症Ⅱ型	14
ホロカルボキシラーゼ 合成酵素欠損症	11	VLCAD 欠損症	7
イソ吉草酸血症	5	CPT1 欠損症	5
グルタル酸血症Ⅱ型	5	全身性カルニチン欠損症	5
グルタル酸血症Ⅰ型	3	β -ケトチオラーゼ欠損症	5
β -ケトチオラーゼ欠損症	2	MCAD 欠損症	0

1) 高柳正樹, 他：先天性有機酸代謝異常症全国調査(1990-1999). 日本マススクリーニング学会誌, 2009;19:243-248 より一部改変

2) 山口清次：ミトコンドリア β 酸化異常症の生化学的評価・診断および病因解析に関する研究. 平成10-12年度科学研究報告書 より一部改変

(4) タンデムマス法による新生児マススクリーニング対象疾患の国内頻度：

厚生労働科学研究班のデータと事業化以降の厚生労働省による集計結果

1997～2012年度にかけて実施された試験研究での発見患者については、新生児約195万人中、対象疾患全体で216人が患者と診断され、約9,000出生に1例という頻度が報告されています。さらに自治体事業化当初3年間(2013～2015年度)に発見された患者の調査結果を加えた検討でも、ほぼ同等の頻度が得られています(表3；平成26～28年度厚生労働行政推進調査事業費補助金「新生児マススクリーニングのコホート体制、支援体制、および精度向上に関する研究」(研究代表者：山口清次)による)。比較として、厚生労働省母子保健課の集計に基づく頻度も並記しましたが(表3)、疾患によっては著しい乖離が認められます。

表3. タンデムマス法による新生児マススクリーニング対象疾患の頻度
 (A)試験研究期, (B)試験研究期+自治体事業化後3年間, (C)自治体事業化後5年間

検討期間・受検新生児総数	(A)1997~2012年度 195万人 ¹⁾		(B)1997~2015年度 336万人 ²⁾		(C)2013~2017年度 厚労省集計 497万人 ⁴⁾	
	発見数	頻度	発見数	頻度	発見数	頻度
フェニルケトン尿症	37 ³⁾	1/52,702	73	1/46,027	97	1/51,240
高フェニルアラニン血症						
メープルシロップ尿症	1 ³⁾	1/1,949,987	4	1/840,000	9	1/552,252
ホモシスチン尿症	3 ³⁾	1/649,996	3	1/1,120,000	11	1/451,842
シトルリン血症I型	6	1/324,998	11	1/305,454	16	1/310,642
アルギニノコハク酸尿症	2	1/974,994	3	1/1,120,000	2	1/2,485,133
アミノ酸代謝異常症 小計	49	1,39,796	94	1/35,745	135	1/36,817
プロピオン酸血症	43	1/45,349	82	1/40,976	97	1/51,240
メチルマロン酸血症	18	1/108,333	28	1/120,000	48	1/103,547
メチルクロトニル グリシン尿症	13	1/149,999	22	1/152,727	18	1/276,126
グルタル酸血症I型	7	1/278,570	12	1/280,000	11	1/451,842
イソ吉草酸血症	3	1/649,996	5	1/672,000	5	1/994,053
複合カルボキシラーゼ欠損症	3	1/649,996	3	1/1,120,000	4	1/1,242,566
HMG 血症	0	0	0	0	0	0
有機酸代謝異常症 小計	87	1/22,414	152	1/22,105	183	1/27,160
MCAD 欠損症	18	1/108,333	26	1/129,231	38	1/130,796
VLCAD 欠損症	12	1/162,499	36	1/93,333	68	1/73,092
CPT1 欠損症	5	1/389,997	8	1/420,000	7	1/710,038
TFP 欠損症	2	1/974,994	4	1/840,000	3	1/1,656,755
脂肪酸代謝異常症 小計	37	1/52,702	74	1/45,405	116	1/42,847
一次対象疾患* 計 (*試験研究開始当初)	173	1/11,272	320	1/10,500	434	1/11,452
シトリン欠損症	23	1/84,782	35	1/96,000	(no data)	
βケトチオラーゼ欠損症	0	0	0	0		
全身性カルニチン欠損症	7	1/278,570	17	1/197,647		
CPT2 欠損症	7	1/278,570	13	1/258,462		
グルタル酸血症II型	6	1/324,998	7	1/480,000		
試験研究全対象疾患 総計	216	1/9,028	392	1/8,571	(no data)	

- 1) 山口清次：タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究。平成24年度厚生労働科学研究報告書 より一部改変（受検総数 1,949,987人）
- 2) Shibata N, et al.: 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 Metab Rep, 2018;16:5-10
- 3) 試験研究参加地域外で従来法の検査で発見された症例は含まない。
- 4) 厚生労働省子ども家庭局母子保健課：先天性代謝異常等検査実施状況。特殊ミルク情報, 2018;54:67-70 より一部改変

略号：HMG=ヒドロキシメチルグルタル酸； MCAD=中鎖アシルCoA脱水素酵素；
 VLCAD=極長鎖アシルCoA脱水素酵素； TFP=ミトコンドリア三頭酵素；
 CPT1=カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-I； CPT2=カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-II

2. 新生児マススクリーニング発見患者情報を集約するための取り組み

毎年度の発見患者数は、各自治体が1年分のスクリーニング結果をまとめて厚生労働省へ報告した数字を集計することで把握されています。一方、平成27年度から継続している厚生労働省地域保健総合推進事業（日本公衆衛生協会補助事業）「各自治体の新生児スクリーニング連絡協議会の全国ネットワーク化による事業の質向上に関する研究（＊平成31年度の課題名）」（分担事業者：山口清次）では、連絡協議会の未設置自治体解消と、各自治体で中心的な役割を担う「中核医師」の選定を要請し、これを介して発見患者情報を集約する仕組みの構築を進めています。厚生労働省の集計と、中核医師へのアンケート調査で確認できた患者数・診断名との間には相違が認められ、前者が受ける里帰り分娩や出生後の転居、最終診断確定が年度をまたぐなどの制約を反映した結果と解されます（表4）。

表4. 2016～17年度出生児のマススクリーニング発見患者数（タンデムマス法16疾患）

疾患名	2016年度		2017年度	
	中核医師	厚労省 ¹⁾	中核医師	厚労省 ¹⁾
フェニルケトン尿症 高フェニルアラニン血症	33	23	31	20
ホモシスチン尿症	0	2	3	2
メープルシロップ尿症	2	5	0	0
シトルリン血症Ⅰ型	5	5	1	1
アルギニノコハク酸尿症	0	0	0	0
アミノ酸代謝異常症 小計	40	35	35	23
プロピオン酸血症	27	29	19	13
メチルマロン酸血症	8	13	5	7
メチルクロトニルグリシン尿症	1	0	5	4
複合カルボキシラーゼ欠損症	1	1	2	1
イソ吉草酸血症	0	0	1	1
グルタル酸血症Ⅰ型	2	2	1	0
ヒドロキシメチルグルタル酸血症	0	0	0	0
有機酸代謝異常症 小計	39	45	33	26
MCAD 欠損症	9	10	18	9
VLCAD 欠損症	16	18	16	18
CPT1 欠損症	1	1	1	1
TFP 欠損症	0	0	0	0
脂肪酸代謝異常症 小計	26	29	35	28
全対象疾患 計	105	109	103	77

1) 厚生労働省子ども家庭局母子保健課：先天性代謝異常等検査実施状況. 特殊ミルク情報, 2018;54:67-70 より一部改変

略号：MCAD=中鎖アシルCoA脱水素酵素；VLCAD=極長鎖アシルCoA脱水素酵素；TFP=ミトコンドリア三頭酵素
CPT1=カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-Ⅰ

3. 新生児マススクリーニング発見患者のコホート追跡

毎年度の発見患者数と診断名については、前項の方法による集約が図られていますが、個々の患者の臨床経過・予後に関する具体的な情報を集めて評価する仕組みはないのが現状です。本研究では、平成26～28年度厚生労働行政推進調査事業費補助金「新生児マススクリーニングのコホート体制、支援体制、および精度向上に関する研究」（研究代表者：山口清次）にて把握された発見患者の臨床経過に関する追跡調査を続けました(表5)。

これは、発見患者に関する基礎的情報（生年月日・関連医療機関名など）の提供を自治体に求めた上で、その後の経過を診療担当医に尋ねるといった方式を採ったものですが、その後は自治体から情報を直接集めるのが困難となっており、2016年度以降の発見患者の追跡調査は、前出の中核医師から集めた情報(表4)に基づいて実施する方針です。

表5. 2013～15年度に発見された症例のコホート追跡調査結果（二次対象疾患*を含む）

疾患名	登録患者数	回答数	フォロー中断	発達遅延	死亡
フェニルケトン尿症	15	12	2	1	
高フェニルアラニン血症	20	15	1	1	
ホモシスチン尿症		0			
メープルシロップ尿症	3	2		1	
シトルリン血症Ⅰ型	6	4	1	1	
アルギニノコハク酸尿症	1	1		1	
シトリン欠損症*	12	11		1	
アミノ酸代謝異常症 小計	57	45	4	6	0
プロピオン酸血症	40	36	4	2	1
メチルマロン酸血症	12	9		5	2
メチルクロトニルグリシン尿症	9	9	1	2	
複合カルボキシラーゼ欠損症	0	0			
イソ吉草酸血症	2	2			
グルタル酸血症Ⅰ型	6	5		3	
ヒドロキシメチルグルタル酸血症	0	0			
有機酸代謝異常症 小計	69	61	5	12	3
MCAD 欠損症	10	9	2	2	
VLCAD 欠損症	24	18			
CPT1 欠損症	3	3	1		
TFP 欠損症	2	1			2
CPT2 欠損症*	6	5		2	1
全身性カルニチン欠乏症*	10	8	3		
グルタル酸血症Ⅱ型*	2	2		1	
脂肪酸代謝異常症 小計	57	46	6	5	3
全対象疾患 計	183	152	15	23	6

略号：MCAD＝中鎖アシルCoA脱水素酵素；VLCAD＝極長鎖アシルCoA脱水素酵素；TFP＝ミトコンドリア三頭酵素
CPT1＝カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-I；CPT2＝カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-II

4. 新生児マススクリーニング発見患者の予後に関する後方視的調査

(1) タンデムマス法試験研究（1997～2012年度）発見患者の予後調査

本研究では後方視的検討として、タンデムマス法の試験研究で発見された216例に関する予後調査を試みました。各疾患群の成績は表6の通りですが、このような調査方法では、ほぼ半数しか回答を得られないという限界が改めて明らかとなっています。

表6. タンデムマス法の試験研究で発見された患者の予後調査結果

疾患群	発見患者数	回答数	発達遅滞	死亡
アミノ酸代謝異常症	72	27	4	0
有機酸代謝異常症	87	41	8	3
脂肪酸代謝異常症	57	36	6	2
計	216	104 (48%)	18 (8.3%)	5 (2.3%)

(2) 確定検査を契機として集約された脂肪酸代謝異常症例の予後調査

本研究班員は、共同研究として MCAD欠損症・VLCAD欠損症の確定検査を実施してきました。両疾患は代表的な脂肪酸代謝異常症で、主として乳幼児期に低血糖症・急性脳症・急死などの形で発症しますが、長時間の空腹を避け、体調不良時にはブドウ糖輸液を行うことで予防できます。VLCAD欠損症では、低血糖を伴わない骨格筋症状（一過性の横紋筋融解症）で発症する病型もあり、これは主として年長児期から成年期にかけて症状を繰り返すことが知られています。

次ページのグラフは、本研究班員が酵素活性測定と遺伝子解析によって診断した累積患者数の年次推移を示したものです(図1, 2)。両疾患とも、タンデムマス法の全国導入以降、発症後に診断されるケースがほとんど増えなくなっています。本研究では、各患者の担当医へのアンケートによる予後調査を実施しました(表7)。

表7. MCAD欠損症・VLCAD欠損症：新生児マススクリーニング発見例の予後調査結果

	MCAD 欠損症	VLCAD 欠損症
調査対象患者数	75	84
回答数（*回収継続中）	46	48
フォロー期間 中央値 (範囲)	3年4か月 (0か月～11年)	2年6か月 (1か月～6年)
低血糖症	4	1
CK 上昇（低血糖を伴わない）	1	6
精神発達遅延	3 (いずれも急性症状歴なし)	1 (急性症状歴なし)
死亡	0	0

代謝不全発症による急死や重度障害発生は、両疾患とも生後6か月頃から2歳頃までに集中することが知られています。現行の新生児マススクリーニングの有用性が示唆される結果となっています。なお、精神発達遅延の回答が4例ありますが、両疾患とも急性代謝不全の後遺症がなければ中枢神経障害を生じないものであり、因果関係は不明です。

図1. 診断確定患者数の推移：MCAD 欠損症

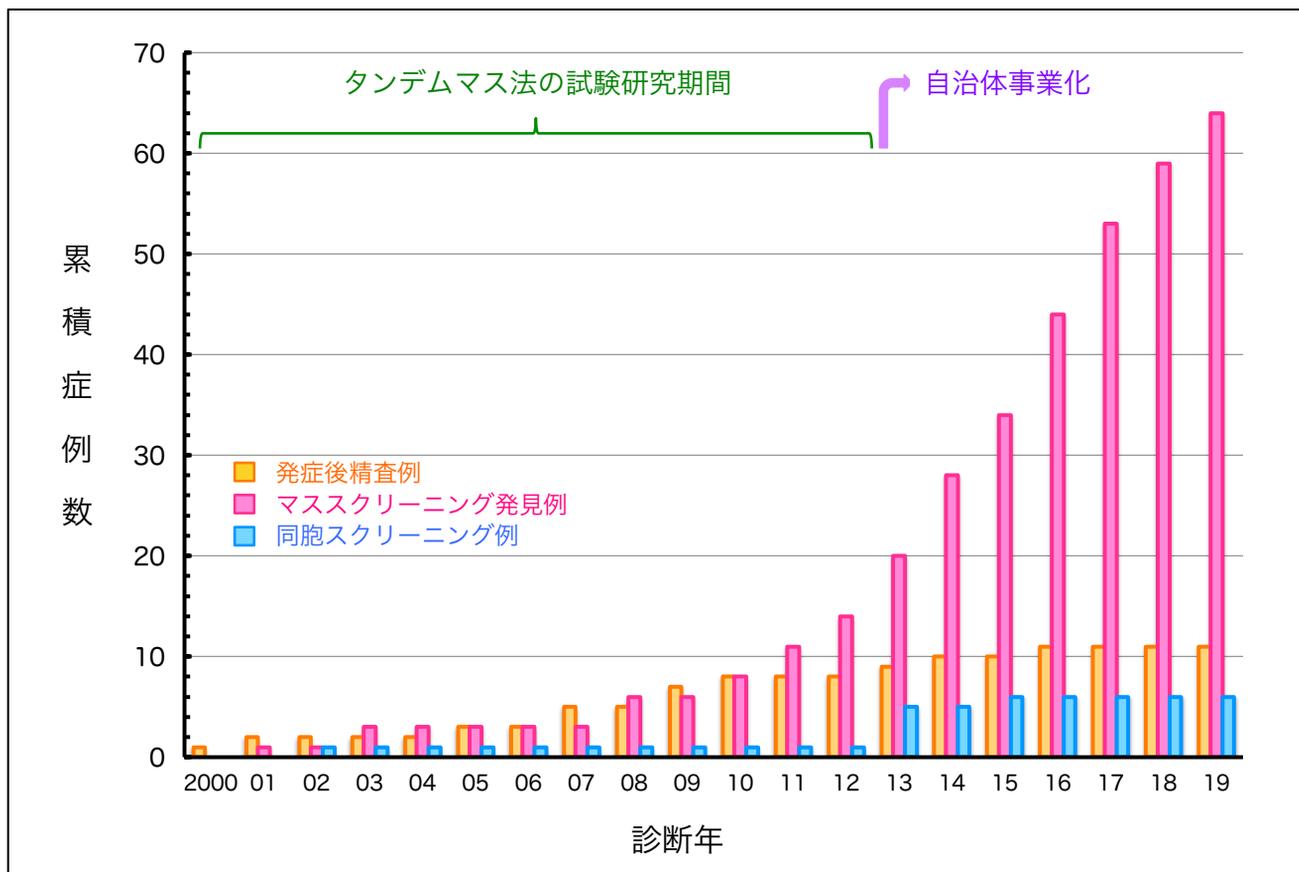
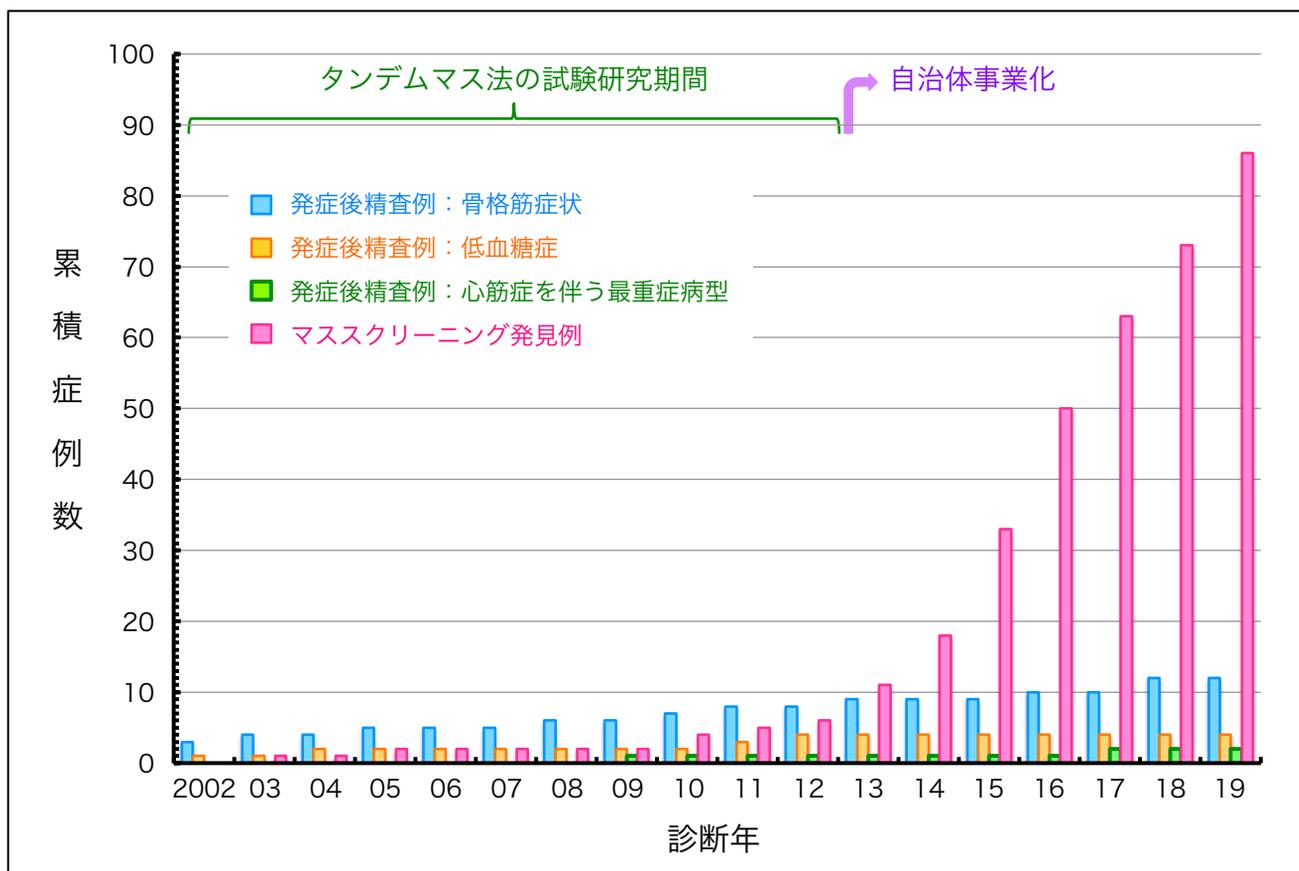


図2. 診断確定患者数の推移：VLCAD 欠損症



5. CPT2 欠損症の新生児マススクリーニング全国実施の実現

(1) 死亡後に先天代謝異常症が判明した乳幼児急死報告事例の調査

CPT2欠損症は、MCAD欠損症・VLCAD欠損症と並ぶ代表的な脂肪酸代謝異常症で、タンデムマス法の試験研究では7例が発見されていましたが、スクリーニング正常判定の後に急性発症して重度障害を遺残した症例が生じたことから、それまでのC16濃度とC18:1濃度を指標とする方法から、(C16+C18:1)/C2 という比を用いる方法へ変更しました。しかし、2013年度にタンデムマス法が全国導入された時点では、対象疾患とすることが見送られました。その後、平成26～28年度厚生労働行政推進調査事業費補助金「新生児マススクリーニングのコホート体制、支援体制、および精度向上に関する研究」（研究代表者：山口清次）にて、急死後に先天代謝異常症が診断された乳幼児例の情報を集めたところ、CPT2欠損症が大多数を占めていました(表8)。

表8. 先天代謝異常症が判明した乳幼児急死例：18症例中13例がCPT2欠損症

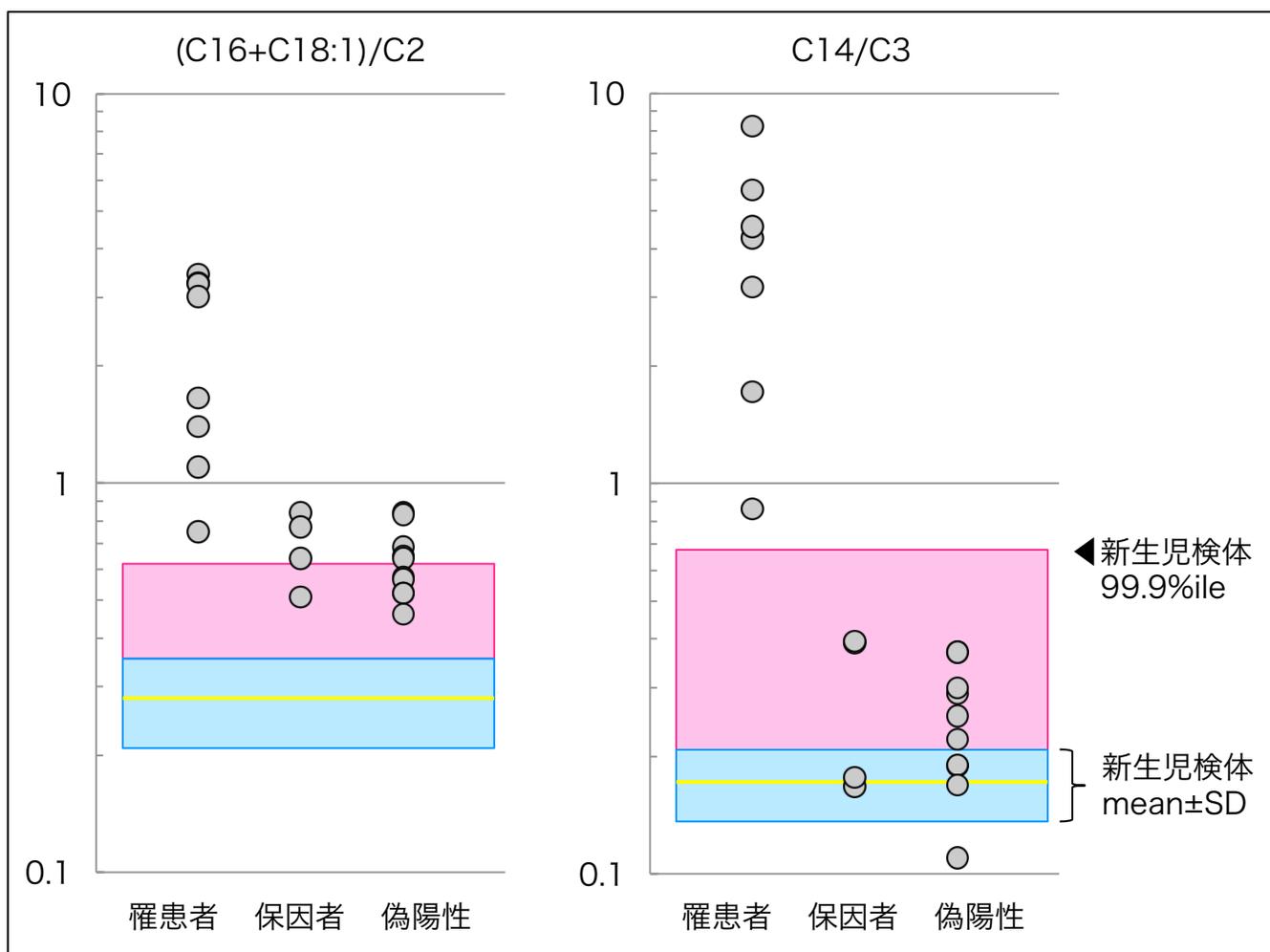
新生児マススクリーニング	発症年齢	発症形態 前駆症状	転帰	診断	備考
TFP 疑い	8m	インフルエンザ	急死 (当日)	CPT2	再採血正常 →精査せず
CPT2 疑い	8m	発熱	急死 (経過不詳)	CPT2	対象疾患外 →精査せず
未開始	3d	チアノーゼ 低体温	急死 (翌日)	CPT2	
未開始	1m	なし	睡眠中に死亡	VLCAD	
未開始	4m	感冒症状	急死 (数日後)	CPT2	
未開始	6m	感冒症状	急死 (数日後)	CPT2	
未開始	8m	不詳	急死 (経過不詳)	MCAD	
未開始	9m	発熱 下痢	急死 (翌日)	CPT2	
未開始	9m	不詳	急死 (経過不詳)	GA2	
未開始	11m	感冒症状	急死 (当日)	CPT2	
未開始	1y1m	発熱	急死 (経過不詳)	CPT2	
未開始	1y1m	低血糖 けいれん	急死 (6日後)	CPT2	
未開始	1y5m	意識障害 けいれん	急死 (経過不詳)	VLCAD	
未開始	1y8m	不詳	急死 (経過不詳)	MCAD	
未開始	不詳	Reye 様症状	急死 (経過不詳)	CPT2	
未開始	不詳	インフルエンザ	急死 (数日後)	CPT2	
未開始	不詳	不詳	急死 (経過不詳)	CPT2	双胎例
未開始	不詳	不詳	急死 (経過不詳)	CPT2	

(2) 新指標による CPT2 欠損症マススクリーニングの実現

本研究班員は、タンデムマス法の全国導入以降も、試験研究としてCPT2欠損症スクリーニング陽性例の確定検査を継続しました。その結果、2種類の指標 (C16+C18:1)/C2 と C14/C3 を組み合わせ、両指標とも99.9パーセンタイル以上を示した新生児を陽性判定することで、感度・特異度の高いスクリーニングが可能であることを見出しました(図3; Tajima G, et al.: Mol Genet Metab 2017;122:67-76 より一部改変)。

この知見を基に、2018年度からCPT2欠損症のスクリーニングが全国で開始されました。次ページのグラフは、本研究班員が酵素活性測定と遺伝子解析によって診断した累積患者数の年次推移を示したものです(図4)。MCAD欠損症・VLCAD欠損症に比べるとまだ少数ながら、やはりマススクリーニングによる患者発見ペースが増加傾向を示しています。

図3. CPT2 欠損症スクリーニング指標値の分布



(3) 発見患者の遺伝子型から示唆される乳幼児急死の予防効果

試験研究期の発見患者を含めた遺伝子型を検討したところ、p.F383Y, p.E174K という2種類の変異の保有率が高くなっていました(表9)。これらは日本人の低血糖性脳症発症例や急死例で繰り返し報告されている変異です。欧米患者の大半が、共通変異 p.S113L によって低血糖症を伴わない骨格筋症状に留まるのに対して、わが国に重症例が多いのは、このような遺伝学的特徴によるものと考えられます。

図4. 診断確定患者数の推移：CPT2 欠損症

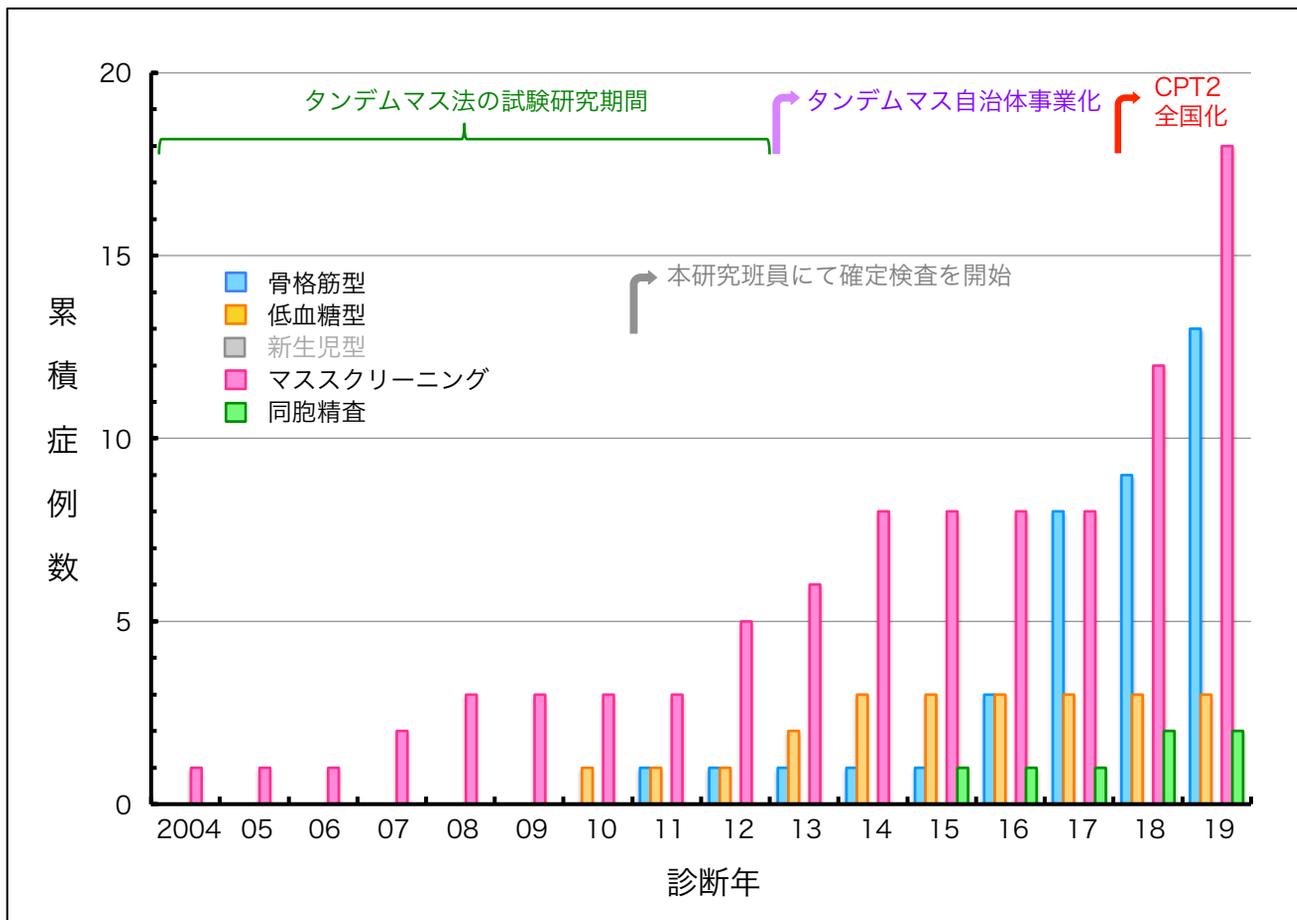


表9. 新生児マススクリーニングで発見された CPT2 欠損症患者の遺伝子型の特徴

p.F383Y + p.F383Y	4	18例中9例 ↓ 急死しうる 遺伝子型	18例中13例 ↓ p.F383Y or p.E174K いずれかを保有
p.F383Y + p.E174K	3		
p.F383Y + ナンセンス変異	1		
p.E174K + フレームシフト変異	1		
p.F383Y + その他の変異	2		
p.E174K + その他の変異	2		
そのほかの遺伝子型	3		
解析中	2		

(4) CPT2 欠損症による乳幼児の急死を無くすために

CPT2欠損症は、類似の臨床像を示す MCAD欠損症・VLCAD欠損症よりも急激に悪化して重篤な状態に陥りやすいことが経験されているため、注意喚起のためのリーフレット（医療者用と患者家族用）を作成しました。全国の主な医療機関へ配布するとともに、PDF 版を国立流成育医療研究センター・マススクリーニング研究室のウェブサイトに掲載しており、巻末に再掲します。

6. 新生児マススクリーニングの確定検査：安定提供の確保

先天代謝異常症の診断は、特異的代謝物測定・酵素機能測定・遺伝子解析を組み合わせで確定されます。新生児マススクリーニング対象の先天代謝異常症については、ガラクトース血症をのぞいて「遺伝学的検査料」が算定できるようになりましたが、研究的検査に依拠する項目も少なくないため、安定的な提供体制の維持が課題となっています。本研究班では、国内1施設（大阪市立大学）で実施されてきた「プテリジン分析」「DHPR活性測定」を、国立成育医療研究センターでも実施できる体制を構築しました。

表10. 新生児マススクリーニング対象疾患の確定検査項目と健康保険収載状況
(遺伝子解析は確定検査として各疾患に共通するため省略)

疾患	確定検査項目		
	健康保険収載	研究的検査	
アミノ酸代謝異常症・尿素サイクル異常症（遺伝学的検査料の算定対象）			
フェニルケトン尿症 高フェニルアラニン血症	アミノ酸分析（血漿）	プテリジン分析（血漿・尿） DHPR 活性測定（濾紙血）	
メーブルシロップ尿症	アミノ酸分析（血漿） アロイソロイシン（血漿） 有機酸分析（尿）		
ホモシスチン尿症	アミノ酸分析（血漿） 総ホモシステイン濃度（血漿）		
シトルリン血症1型	アミノ酸分析（血漿）		
アルギニノコハク酸尿症	アミノ酸分析（血漿）	アルギニノコハク酸（血漿・濾紙血）	
有機酸代謝異常症（遺伝学的検査料の算定対象）			
メチルマロン酸血症	有機酸分析（尿） アシルカルニチン分析（血清） ビタミン B ₁₂ 濃度（血清）	酵素活性測定	
プロピオン酸血症	有機酸分析（尿） アシルカルニチン分析（血清）	酵素活性測定	
複合カルボキシルーゼ欠損症			
イソ吉草酸血症		酵素活性測定	
メチルクロトニルグリシン尿症			
ヒドロキシメチル グルタル酸血症			
グルタル酸血症1型		酵素活性測定	
脂肪酸代謝異常症（遺伝学的検査料の算定対象）			
CPT1 欠損症	アシルカルニチン分析（濾紙血）	脂肪酸酸化能測定	
CPT2 欠損症	アシルカルニチン分析（血清）		酵素活性測定
VLCAD 欠損症			
TFP 欠損症			
MCAD 欠損症	アシルカルニチン分析（血清） 有機酸分析（尿）		酵素活性測定
タンデムマス法の「二次対象疾患」（遺伝学的検査料の算定対象となっていない）			
シトリン欠損症	アミノ酸分析（血漿）		
全身性カルニチン欠損症	アシルカルニチン分析（血清） カルニチン分画（血清）	尿細管カルニチン再吸収率	
β-ケトチオラーゼ欠損症	有機酸分析（尿）	酵素活性測定	
グルタル酸血症2型	アシルカルニチン分析（血清）	脂肪酸酸化能測定	
ガラクトース血症（遺伝学的検査料の算定対象となっていない）			
ガラクトース血症Ⅰ型	ガラクトース分画（濾紙血） ¹⁾ 酵素活性（ポイトラー法） ¹⁾	酵素活性測定	
ガラクトース血症Ⅱ型	ガラクトース分画（濾紙血） ¹⁾	酵素活性測定	
ガラクトース血症Ⅲ型		酵素活性測定	
ガラクトース血症Ⅳ型		酵素活性測定	

1) これらは新生児マススクリーニング検査そのもの（精査時に再度実施することになる）であり、保険診療としての検査は提供されていない。測定の費用負担は自治体によって異なる。

7. 新生児マススクリーニング検査の標準化

(1) タンデムマス分析の精度管理方法の改善

タンデムマス法による新生児マススクリーニングが多種類の先天代謝異常症を発見するのは明らかですが、タンデムマス分析の精度管理や標準化に関する方法論は確立されておらず、不断の取り組みが求められます。本研究班では、班員（小児科医・検査技術者）とタンデムマス分析機器・試薬キット等のメーカー技術者で構成するワーキンググループを設置し、検査標準化のための技術的検討を行いました。

各自治体から新生児マススクリーニング検査を受託している検査機関では、3社のタンデムマス機器と4種類の内部標準試薬キットが様々な組み合わせで使用されています。その分析精度を評価する外部精度管理試験には、各対象疾患の患者検体を模して人工的に作製した血液濾紙検体を使用していますが、これをマススクリーニング用の方法で分析すると、指標物質濃度の測定値に影響するファクターは多岐に亘ります。そこで、各指標物質を含む「キャリブレータ溶液」を各検査機関に配布し、それぞれが日常の業務で使用しているタンデムマス機器と内部標準試薬キットによる分析データを収集しました。これを基に外部精度管理試験の成績を再評価した結果、今後の改善に向けて以下のような方策を取りまとめました。

(a) 標準化された「血液濾紙キャリブレータ」の作製

内部標準物質の精度保証と「キャリブレータ」作成が国際的にも重視されていることから、わが国の外部精度管理試験用血液濾紙検体を、液体クロマトグラフィ質量分析法で値付けして「血液濾紙キャリブレータ」とすることを目指す。さらに進んで、内部標準試薬キットメーカーがユーザーに提供する内部精度管理用の血液濾紙検体に、キャリブレータの役割を持たせる方向で、メーカーに協力を求めることも検討する。

(b) 「血液濾紙キャリブレータ」による測定値の補正

スクリーニングに用いられるタンデムマス機器は、膨大なサンプルの分析に伴う機器汚染による性能劣化が避けられないことを踏まえ、検査機関には最低年1回の機器メーカーによる点検整備を求める。その上で、点検整備直後の機器で測定した「血液濾紙キャリブレータ」の測定値を用いて、新生児検体の測定値を「補正」することを要請する。

(2) タンデムマス法によるスクリーニングの基準値設定の標準化

タンデムマス法によるスクリーニング指標の基準値は、試験研究期に厚生労働科学研究班（山口班）が提示した値を参考として、各検査機関が設定していますが、新生児検体の測定値分布に応じて基準値を調整している検査機関がある一方、研究班の提示をそのまま用いている検査機関も少なくありません。そのような状況下、CPT2欠損症の対象疾患への追加は、すべての検査機関に対して、自施設での新生児検体測定値分布に基づく「パーセンタイル値」での基準値設定を求める、初めての機会となりました。

本研究班では、CPT2欠損症スクリーニングをモデルケースとして、その他のタンデムマス法スクリーニング対象疾患の指標についても、パーセンタイル値による基準値設定の適否を検討しました。その結果、以下の疾患・指標では、感度・特異度の改善が得られると判断されました(表11)。

表11. パーセンタイル値による基準値設定の有用性が見込まれる疾患と指標項目

疾患	指標
メープルシロップ尿症	ロイシン+イソロイシン
メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症	C3
グルタル酸血症Ⅰ型	C5-DC
VLCAD 欠損症	C14:1/C2

(3) 血液濾紙検体を用いる二次検査法の開発と応用

スクリーニング検査で陽性となった血液濾紙検体について、より特異的な代謝物を測定する二次検査は、一部の対象疾患の偽陽性低減や偽陰性防止に有用ですが、新生児マススクリーニング事業としての検査費用拠出が規定されていないため、実施できるのはごく少数の自治体・検査機関に限られているのが現状です(表12)。

表12. スクリーニング陽性の血液濾紙検体を用いる二次検査項目と実施状況

疾患	項目	常時実施	依頼対応	検討段階
メープルシロップ尿症	アロイソロイシン	1		1
ホモシスチン尿症	総ホモシステイン		2	
アルギニノコハク酸尿症	アルギニノコハク酸	1		
イソ吉草酸血症	C5-アシルカルニチン異性体	1		1
	イソバレリルグリシン		1	
メチルマロン酸血症	メチルマロン酸	1	1	1
プロピオン酸血症	3-OH-プロピオン酸	1		
先天性副腎皮質過形成	ステロイド分析 (5種)	5		1

8. 新生児マススクリーニングの費用対効果に関する検討

タンデムマス法を採用した現行の新生児マススクリーニングを医療経済学的に評価するため、その費用対効果を、ガスリー法によるスクリーニングとの比較する方法で検討しました。分析に当たっての枠組み設定を表13、結果を表14に示します。

表13. 新生児マススクリーニングの費用対効果に関する「分析の枠組み」設定

枠組みの項目	内容	
評価する技術	タンデムマス法によるスクリーニング	
対象集団	新生児	
比較対象	ガスリー法によるスクリーニング	
分析の立場	保険医療費支払者	
分析期間	生涯	
分析手法	費用効用分析	
アウトカム指標	質調整生存年 (QALY)	QOL 値：海外文献より取得 (システマティックレビューによる) 生存年：ナショナルデータベースから算出 (死亡割合を利用)
費用の範囲	スクリーニング検査費	タンデムマス法：単価=1,031 円 (26 自治体の調査結果) ガスリー法：単価=840 円 (平成 9 年 9 月 18 日 国庫補助通知)
	精密検査費	11,760 円 (先天性代謝異常症検査の診療報酬点数)
	疾患治療費	ナショナルデータベースより算出 例) フェニルケトン尿症の場合 1~ 9 歳：2,191,232 円 / 10~19 歳：2,345,156 円 20~64 歳：2,551,219 円 / 65 歳~ : 1,920,634 円
	合併症治療費	ナショナルデータベースより算出 (合併症を有する患者の医療費を年単位で集計した平均値を使用)
分析モデル	判断樹モデル + マルコフモデル	
割引率	年率 2%	
その他のパラメータ	罹患率	・ナショナルデータベースより算出 ・平成 29 年度 厚生労働省資料を参照
	早期発見の効果	疾患発見時期の違いは 合併症の発生率で反映

表14. 結果：ICER (Incremental cost-effectiveness ratio = 増分費用効果比) で評価

ICER = (タンデムマス法での費用-ガスリー法での費用) / (タンデムマス法での効果-ガスリー法での効果)

	タンデムマス法	ガスリー法
費用	8,327,647 円	8,324,602 円
QALY *小数点以下3桁未満省略	37.249	37.248
ICER	3,450,169 円	

わが国で費用対効果を評価する場合、ICER ≤ 500万円が「良好」の目安とされており、「タンデムマス法の採用による費用の増加に見合った効果が得られている」という評価となりました。但し、ICER 算出までには、実際のデータの不足を補うために多くの仮定が必要となっています。わが国の実情を反映した費用対効果をより正確に評価するには、特に対象疾患のQOLデータ収集が不可欠で、本研究班員にて調査に着手しています (研究期間：2021年3月末まで)。

9. 新規候補疾患の新生児マススクリーニングへの適合性評価

(1) 拡大しつつある新生児マススクリーニング対象疾患

タンデムマス法による新生児マススクリーニングの対象は現在17疾患ですが、この検査法では他にも追加費用なく発見しうる多数の疾患があります。そのいくつかは試験研究期には対象に挙げられていたもので、2013年度以降も引き続きスクリーニング対象としている自治体もあります。

一方、検査・治療技術の進歩に伴って、新たな候補疾患も増加しています。具体的には、各種のライソゾーム病・副腎白質ジストロフィー (ALD)・原発性免疫不全症 (PID)・先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染症・脊髄性筋萎縮症(SMA)などが挙げられます(表15)。

主な国々での新規疾患スクリーニングへの取り組みを比較すると、「積極的な台湾・米豪」「慎重な欧州諸国」という傾向が見られます。わが国は中間的な状況と言えますが、試験研究として行われているスクリーニングは、個々の研究者による小規模なものに留まっているのが現状です(表16)。

表15. 検査・治療の実用化に伴う新生児マススクリーニングの新規候補疾患

疾患		スクリーニング検査法	治療法
ライソゾーム病	ゴーシェ病	濾紙血酵素活性測定	酵素補充療法, 基質合成抑制薬 化学シャペロン薬
	ファブリー病		酵素補充療法, 化学シャペロン薬
	ポンベ病		酵素補充療法
	ムコ多糖症Ⅰ型	濾紙血酵素活性測定	酵素補充療法, 造血幹細胞移植
	ムコ多糖症Ⅱ型	ムコ多糖体測定	
副腎白質ジストロフィー	C26-lyso-ホスファチジルコリン測定	大脳型: 造血幹細胞移植 (発症後直ちに)	
重症複合免疫不全症	T 細胞受容体遺伝子再構成に伴う環状 DNA 断片 (TREC) の定量 PCR	造血幹細胞移植 (初感染前に)	
B 細胞欠損症	免疫グロブリンκ 鎖遺伝子再構成に伴う環状 DNA 断片 (KREC) の定量 PCR	ガンマグロブリン補充療法	
脊髄性筋萎縮症	SMN1, SMN2 遺伝子コピー数の定量 PCR	アンチセンス核酸薬 遺伝子治療	
先天性 CMV 感染症	濾紙尿中ウイルス DNA の定量 PCR	難聴・発達遅延への早期介入 抗ウイルス薬	

表16. 主な国々の新規候補疾患スクリーニング実施状況

疾患	日本	台湾	韓国	豪州	米国	伊	英国	独	スペイン	ブラジル
先天性副腎皮質過形成	●	●	●	▲	●	●	▲	●	●	●
先天性甲状腺機能低下症	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
タンデムマス対象疾患	●	●	●	●	●	▲	●	●	●	▲
ガラクトース血症	●	●	●	●	●	▲	×	●	●	▲
原発性免疫不全症	P	●	P	●	●	P	P	×	P	P
ゴーシェ病	P	●	P	×	4	P	×	×	×	P
ファブリー病	P	●	P	▲	3	P	×	×	×	P
ポンペ病	P	●	P	▲	19	P	×	×	×	P
ムコ多糖症	P	●	P	●	17	P	×	×	×	P
副腎白質ジストロフィー	×	●	×	▲	14	?	?	?	?	?
脊髄性筋萎縮症	P	●	×	●	8	P	P	P	P	×
グルコース-6-リン酸 脱水素酵素欠損症	×	●	×	×	2	×	×	×	×	▲
嚢胞生線維症	×	×	×	●	●	●	●	●	●	▲
先天性難聴	●	●	●	●	●	▲	●	▲	●	?

● 全国実施 ▲ 一部地域で実施（米国の数字は州数） P 試験研究段階 × 未実施 ? 不詳

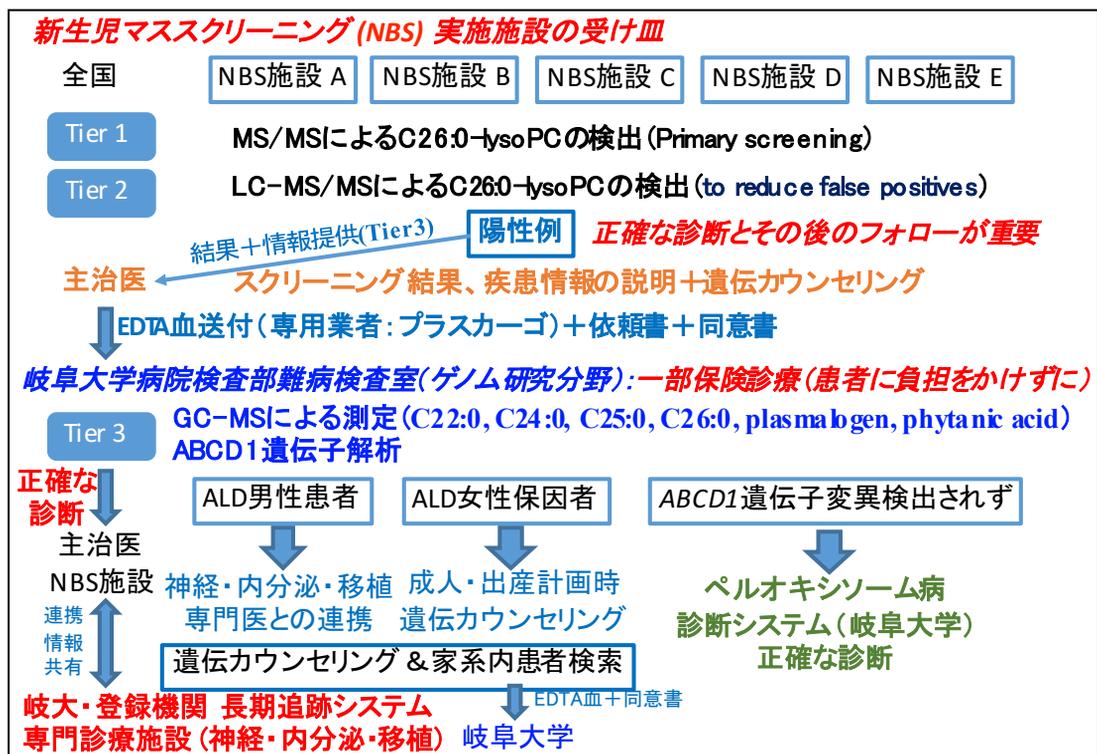
(2) AMED 研究班との連携

新規疾患スクリーニングについては、AMED 2019年度 成育疾患克服等総合研究事業-BIRTHDAY の課題として、「新生児マススクリーニング対象拡充の候補疾患を学術的観点から評価・選定するためのエビデンスに関する調査研究」（研究開発代表者：但馬剛）でも検討が行われました。具体的には、米国で新生児マススクリーニング対象疾患の選定に使用されているスコアリング法を援用して、各疾患の専門家が採点を試みました。詳細は AMED への報告書に譲りますが、その結果も踏まえた本研究班としての提言を表17に示します。

表17. 新生児マススクリーニング対象への追加が急がれる疾患

新生児マススクリーニングを速やかに実施するのが適当と判断される疾患	
原発性免疫不全症	
・重症複合免疫不全症 (SCID)	TREC でスクリーニング → 感染前の造血幹細胞移植で根治
・B 細胞欠損症	KREC で SCID と同時スクリーニング → γ グロブリン補充
タンデムマス法の対象として追加できる疾患（＊一部の自治体ではスクリーニングされている）	
・全身性カルニチン欠損症	カルニチン製剤内服で急性発症（低血糖・脳症～急死）を予防
・ β -ケトチオラーゼ欠損症	長い空腹時間の回避で急性発症（代謝性アシドーシス）を予防
・グルタル酸血症Ⅱ型	長い空腹時間の回避で急性発症（低血糖・脳症～急死）を予防
新生児マススクリーニング実現に向けて課題の早急な解決が望まれる疾患	
・副腎白質ジストロフィー	<p>大脳型男児：発症直後の造血幹細胞移植が救命に必須 ＊岐阜大学を中心に診断・治療の支援体制が構築されている(図 5)</p> <p>・病型や発症時期の予測指標が未確立 ・X連鎖遺伝性 → 家系成員への影響範囲が広い ・ヘテロ女性も発症しうる → 女児スクリーニングの是非</p>
・ポンペ病	<p>酵素補充療法が有効： 不可逆的筋萎縮を防ぐには新生児期の診断・治療が必須</p> <p>・頻度が低い → 複数疾患の同時スクリーニングが望ましい</p>
・脊髄性筋萎縮症	<p>アンチセンス核酸薬や遺伝子治療が有効： 不可逆的筋萎縮を防ぐには新生児期の診断 → 治療が必須</p> <p>・発症時期の遅い病型への治療方針のコンセンサスづくり</p>

図5. 副腎白質ジストロフィーのスクリーニング：岐阜大学病院による支援体制構築



「新生児マススクリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究」班

班員名簿

但馬 剛	研究代表者	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
小林 弘典	研究分担者	島根大学 医学部 小児科
沼倉 周彦	研究分担者	山形大学 医学部附属病院 小児科
西野 善一	研究分担者	金沢医科大学 医学部 公衆衛生学
福田 敬	研究分担者	国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター
山口 清次	研究分担者	島根大学 医学部 小児科
新宅 治夫	研究分担者	大阪市立大学 大学院医学研究科 発達小児医学
重松 陽介	研究協力者	福井大学 医学部 小児科
深尾 敏幸	研究協力者	岐阜大学 大学院医学研究科 小児病態学
下澤 伸行	研究協力者	岐阜大学 研究推進・社会連携機構
中村 公俊	研究協力者	熊本大学 大学院生命科学研究部 小児科学講座
長崎 啓祐	研究協力者	新潟大学 大学院医歯学総合研究科 小児科学分野
花井 潤師	研究協力者	北海道薬剤師会公衆衛生検査センター 保健衛生課
石毛 信之	研究協力者	東京都予防医学協会 母子保健検査部 小児スクリーニング科
稲岡 一考	研究協力者	大阪母子医療センター 医療技術部 臨床検査部門
此村 恵子	研究協力者	国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター
山田 健治	研究協力者	島根大学 医学部 小児科
坊 亮輔	研究協力者	神戸大学 大学院医学研究科 小児科学
原 圭一	研究協力者	国立病院機構 呉医療センター 小児科
香川 礼子	研究協力者	広島大学病院 小児科
宇都宮 朱里	研究協力者	広島大学 大学院医系科学研究科 小児科学
佐倉 文祥	研究協力者	広島大学 大学院医系科学研究科 小児科学

発行： 2020年3月

編集者： 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

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL. 03-5494-7133 FAX. 02-5494-7203

印刷所： 株式会社 共同印刷所

〒183-0056 東京都府中市寿町 3-13-8

TEL. 042-368-2001 FAX. 042-368-4070