

新規疾患の新生児マススクリーニングに求められる実施体制の構築に関する研究

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）

研究要旨

ライソゾーム病・副腎白質ジストロフィー・原発性免疫不全症・脊髄性筋萎縮症・先天性サイトメガロウイルス感染症・胆汁鬱滞性疾患の各専門学会・公的研究班と連携して、新生児マススクリーニングの社会実装に求められる知見の収集と実施体制の構築を進めた。本研究課題と並行して実証事業も開始された脊髄性筋萎縮症・重症複合免疫不全症のマススクリーニングの準備が、精度管理・遺伝カウンセリング・医療経済評価も含めて最も進んでいる。他の疾患の状況は様々だが、先行する2疾患をモデルとして、それぞれの課題への取り組みを推進する。

研究協力者

山口 清次（島根大学医学部・客員教授）
重松 陽介（福井大学医学部・客員教授）
大浦 敏博（仙台市立病院臨床検査科・医師）
奥山 虎之（埼玉医科大学ゲノム医療科・特任教授）
村山 圭（順天堂大学大学院医学研究科難治性疾患診断・治療学・教授）
田鹿 牧子（千葉県こども病院代謝科・非常勤医師）
西尾 久英（神戸学院大学総合リハビリテーション学部・教授）
佐久間 啓（東京都医学総合研究所脳・神経科学研究分野・プロジェクトリーダー）
村松 一洋（自治医科大学医学部小児科学・教授）
松原 洋一（国立成育医療研究センター・理事）
石毛 信之（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・科長）
花井 潤師（北海道薬剤師会公衆衛生検査センター・技術顧問）
富士 勝（札幌イムノ・ダイアグノスティック・ラボラトリー・顧問）
田中 素子（国立成育医療研究センター研究所政策科学研究部・研究員）

A. 研究目的

我が国の新生児マススクリーニングは、ガスター法からタンデムマス法への移行を経て、現

在20疾患を対象としているが、新たな検査法や治療法の実用化によって、対象候補疾患が増加している。新規疾患のスクリーニングが公的事業化される道筋が不明瞭な状況下、地域ごとに研究ないし自費検査として、様々な疾患セットのスクリーニングを始める動きが拡大が続いている。

2019年度、AMED研究開発課題「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」が採択され、米国の対象疾患選定用スコアリング法を用いて、①タンデムマス法への追加が可能な代謝異常症、②治療法のあるライソゾーム病、③X連鎖性副腎白質ジストロフィー、④原発性免疫不全症、⑤先天性サイトメガロウイルス感染症、⑥脊髄性筋萎縮症、⑦胆道閉鎖症・新生児胆汁鬱滞性疾患を対象に、我が国での現状を評価した。2020～22年度には継続課題「新生児マススクリーニング対象拡充のための疾患選定基準の確立」にて、我が国独自の評価項目リストを作成した。

本研究課題では上記の選定基準に沿って、各自治体の新規疾患スクリーニングに関する情報を収集・評価する。現行マススクリーニングの実施体制についても同様に評価を行い、その結果も参照して、新規疾患スクリーニングを公的事業として社会実装するために必要な体制構築のプランを提示する。

B. 研究方法

① 各疾患の新生児マススクリーニングに関する情報収集と評価

研究班発足後の協議を経て、各疾患の評価を示すために必要となる具体的な調査は、各分野の中心的な専門家で構成する研究分担者・協力者によって、当研究班との共同実施という形で進めている。

ライソゾーム病(LSD) および 副腎白質ジストロフィー(ALD)

- (1) 日本先天代謝異常学会マススクリーニング・特殊検査適正委員会内に設置されたワーキンググループ(LSD/ALD NBS WG)
- (2) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「ライソゾーム病、ペルオキシソーム病(副腎白質ジストロフィーを含む)における 早期診断・早期治療を可能とする診療提供体制の確立に関する研究」(研究代表者：奥山虎之)
上記(1)(2)によって前年度後半に実施された実態調査結果を集計・分析した。

原発性免疫不全症(PID)

- (1) 日本免疫不全・自己炎症学会(JSIAD)新生児スクリーニングワーキンググループによって、任意検査として実施されてきたスクリーニングの実績調査を行った。
- (2) 重症複合免疫不全症(SCID)新生児マススクリーニング実証事業で得られたデータは、こども家庭庁からの提供に応じて評価した。

脊髄性筋萎縮症(SMA)

- (1) 疫学・臨床実態調査
大学病院小児科/脳神経内科・小児医療療育施設責任者・小児神経専門医・日本神経学会代議員を対象として、2023年度の国内実態に関する調査を実施した。
- (2) 医療体制に関する調査
マススクリーニング陽性例の精査医療機関・治療実施機関・遺伝カウンセリング実施機関について調査した。

先天性サイトメガロウイルス感染症(cCMV)

AMED 難治性疾患克服等総合研究事業「母子感染のリスク評価と先天性感染の新たな診断・予防法の開発研究」(研究開発代表者：森岡一朗)にて推進中のマススクリーニング試験研究データを集計・分析した。

新生児胆汁鬱滞性疾患

一次胆汁酸製剤や薬理学的シャペロン製剤による早期治療効果が見込まれる先天性胆汁酸代謝異常症について、新生児マススクリーニングによる発見の可能性を検討した。

- ② スクリーニング検査の精度管理手法の検討
前年度からの継続的取り組みとして、SCID・BCD・SMA のスクリーニング指標(TREC・KREC・SMVI)および内在性 DNA(RNaseP)の各配列を組み込んだプラスミドを添加した白血球除去血液をスクリーニング検査用濾紙に滴下する方法で、外部精度管理に使用可能な血液濾紙検体の実用化に取り組んだ。日本マススクリーニング学会技術部会拡大スクリーニング精度管理検討ワーキンググループ・定量PCR 精度管理検討グループ(9 施設)によって試験用検体の性能を検証後、外部精度管理試験を実施した。

- ③ 遺伝カウンセリング体制に関する検討
各自治体の遺伝カウンセリング体制に関する調査の予備的検討として前年度に着手した、都道府県別の新規疾患マススクリーニングに関するウェブサイト掲載情報の調査結果を集計・分析した。

予備調査結果を基に、各地域の遺伝カウンセリング提供に関する調査計画を立案し、当研究班員を対象とするウェブアンケート調査を実施した。

- ④ 対象疾患の経済性評価：

マススクリーニング実証事業が開始され、各種知見の提示が急がれる SMA・SCID および、前年度からの医療経済評価に関する先行研究の検索結果や、国内でのスクリーニング試験研究実施状況などから、cCMV・ポンペ病について情報収集と評価を行なった。

(倫理面への配慮)

各専門領域での調査等については、それぞれの担当者が学術研究機関・学会等へ倫理審査を申請し、承認を受けて実施されている(詳細は各分担報告書に記載)。

C. 研究結果

① 各疾患の新生児マススクリーニングに関する情報収集と評価

LSD

LSD/ALD NBS WG(13名：うち9名は当研究班員)内で前年度後半に実施した調査結果を集計・分析した。これまでに地域限定的に実施されたスクリーニングでは、高い偽陽性率(4MU法：99.5%；MSMS法：93%)が明らかとなった。近年、このような課題への対策として、血液濾紙検体で蓄積物質を測定する二次検査法がムコ多糖症・ゴーシェ病・ファブリー病などで開発され、その有用性が示されている。一方、4MU法の陽性的中率はMSMS法の10%程度となっており、前者では相当数の偽陰性例が生じる可能性が示唆された。

ALD

新生児スクリーニング実施自治体は、令和6年度には19県まで増加した。極長鎖脂肪酸分析(岐阜大学病院検査部)と遺伝子解析(岐阜大学高等研究院)を保険診療として実施する体制を整え、全国医療機関からの陽性例の診断依頼に対応している。診断患者の治療・フォロー指針を作成した(日本先天代謝異常学会・日本神経学会編集ALD診療ガイドライン2025に掲載予定)。

PID

(1) JSIAD新生児スクリーニングワーキンググループによる調査(中間解析結果)

平成29年度から令和5年度の7年間で、約90万出生児にSCIDスクリーニングが行われ、9例の罹患児が診断された(10万出生に1例)。

KRECを指標とするB細胞欠損症(BCD)スクリーニングでは、X連鎖無ガンマグロブリン血症が8例発見されていた(10万出生に1例)。

- (2) 令和6年度実証事業では27都府県(約52万出生：74%)が指定された。任意検査が導入されている20道府県(18万出生：26%)を加えると、全国ほぼすべての新生児がTREC, KRECを指標とするPIDスクリーニング検査を受けられるようになった。

SMA

(1) 疫学・臨床実態結果

14例の情報が得られた。内訳：マススクリーニング発見9例(SMN2遺伝子3コピー7例, 2コピー2例), マススクリーニング正常で発症した1例, 独自事業のマススクリーニングを受検せずに発症した3例, 罹患同胞歴に基づく出生前診断1例。

- ・ SMN2 遺伝子 3 コピーの症例(調査時年齢 0y5m～2y7m)は全例発症していなかった。
- ・ SMN2 遺伝子 2 コピーの 2 例は治療開始時には発症していたのに対し、出生前診断例は SMN2 遺伝子 2 コピーながら生後 5 日に治療を開始され 1 歳 7 か月時で歩行可能となっていた。2 コピー症例は、できる限り早くの治療開始が望まれる。郵送の週末停滞も考慮すると、遅くとも生後 7 日以内に治療を開始できるよう、血液濾紙検体採取を 1 日前倒しすることが望まれる。

(2) 医療体制に関する調査

令和 6 年 10 月 3 日現在、47 都道府県・20 政令市で拡大スクリーニングとして実施されるようになった(内訳：実証事業 27 都府県・11 政令市、独自事業 20 道府県・9 政令市)。実施主体である 67 自治体の全てに、少なくとも 1 箇所の精査医療機関が設定されていることが確認された。

cCMV

濾紙尿検体を用いる新生児スクリーニングが 2021 年から国内各地で自費検査として実施されており、2024 年度末までの 4 年間で 32,043 人が受検し、そのうち 74 人(0.23%)で陽性が確認された。年度ごとの受検者数は、2,265 人→4,710 人→8,792 人→16,276 人の

ように推移しており、増加ペースが加速していた。本スクリーニング検査の広がりに対応すべく、陽性児の受入体制を国内各地域の18施設で構築した。

新生児胆汁鬱滞性疾患

健常児 1,055 人分のマススクリーニング用血液濾紙検体入手し、LC/MS による血中胆汁酸分析を実施して、先天性胆汁酸代謝異常症スクリーニング指標項目の正常範囲を決定した。確定診断済みの 7 症例 [HSD3B7 欠損症 (n=2), CYP7B1 欠損症 (n=1), SRD5B1 欠損症 (n=1), Niemann-Pick 病 C1 型 (n=2), Zellweger 症候群 (n=1)] のマススクリーニング濾紙血を分析した結果、異常胆汁酸代謝産物の体内増加が確認された。

これら技術面での検討に並行して、非保険診療として8種類の責任遺伝子解析の運用を開始するとともに、診断および重症度判定基準を作成して日本小児科学会の承認を取得し、これらの成果を基に、令和6年12月に指定難病認定の新規申請を行った。

② スクリーニング検査の精度管理手法の検討

2024年11月と2025年2月の2回に亘って外部精度管理技能試験(EQC-PT:測定値だけではなく、検体受付から報告までの一連の作業を評価する試験)を実施した。参加検査施設数は、それぞれ27施設(実証事業委託施設20/独自契約施設7)、29施設(同22/7)であった。

想定判定から外れた報告は2件で、1件は報告用電子ファイルへの誤入力で、1件はKREC陽性検体が正常と判定されていた。それ以外は適正に判定されており、検査精度は良好と評価された。

③ 遺伝カウンセリング体制に関する検討

予備的調査では、都道府県独自かつ公的なサイト(都道府県・大学・公的な医療機関)を抽出し、37都道府県の拡大NBSに関する記載やパンフレット等の情報を収集し、それらの内容の分析を行った。その結果、新生児マススクリーニングについて、遺伝性疾患としての説明や遺伝カウンセリングに関する情報は提供されていないことが判明した。

これを受けて今年度は、実際に新規疾患マススクリーニングを実施している本研究班員を対象として、新規疾患マススクリーニングの具体的な実施体制の調査(実施状況/対象疾患/説明担当者/説明内容/精査時および罹患確定後の遺伝カウンセリング体制など)と、患者向け説明資料の収集に着手した(継続中)。

④ 対象疾患の経済性評価

1) SMA

文献レビューでは多くの先行研究が報告されており、新たな研究報告も増えているため、分析モデルの検討が続いている状況である。今年度は実証事業のデータも提供されたことから、これも含めて分析モデルを確定させる方針である。

2) SCID

文献レビューの結果、自然史モデルとしてディシジョンツリーモデルを採用することとし、分析モデルの形状に当てはまるパラメーターの収集および医療費の算出方法について検討を進めている。

3) ポンペ病

文献レビューの結果、長期推計に十分な自然史モデルが報告されていないことが明らかとなったため、新規にモデルを構築して適用した。増分費用効果比(ICER)=5,700万円/QALYと算出され、乳児型ポンペ病の発見を目的とした新生児マススクリーニングは「経済性に課題あり」という評価となったが、さらに疫学情報等の収集を進めて分析精度を上げる必要がある。

4) cCMV

医療経済評価に関する体系的レビューでは、QOL値に関する先行研究データは難聴に限られていたことから、聴覚スクリーニングでリファアとなった新生児を対象として、cCMVスクリーニング実施の有無を比較する分析モデルを構築した(論文:Saito et al 2025)。モデルを精緻化するため、難聴のQOL値に関する国

内データの取得を進め必要がある。

D. 考察

本研究が新生児マススクリーニングの新規対象候補として検討している疾患は多様な領域に広がっており、解決すべき課題は疾患ごとに様々というのが実情である。

SMA・SCIDについては、社会的要請の高まりから、国と自治体の費用負担でスクリーニングを行う「実証事業」が開始された。両疾患とも現在までに全ての都道府県でスクリーニング検査・精査・診療の提供体制が確保され、新たに準備した外部精度管理試験を実施して良好な成績が確認されるなど、実証事業後の公的事業化を見据えた準備が着実に進んでいる。

その他の疾患のマススクリーニングについては、個々の現状に大きな隔たりがあるが、SMA・SCIDがモデルケースとなっており、「実証事業から公的事業化へ」という流れに乗るべく、課題の抽出と克服への取り組みがなされている。

新生児マススクリーニングに関する医療経済評価については、平成29～31年度厚生労働科学研究課題「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」で現行マススクリーニングの費用対効果を再検討して以来、一貫して調査研究テーマとしての取り組みを続けている。対象が小児希少疾患であるため疫学的知見の蓄積が少ないことや、国内でのQOLデータ収集が進んでいないなど、歴史の浅さに伴う課題がまだ多く、本研究を通してこの領域の発展にも貢献したい。

本研究課題では、新生児マススクリーニング社会実装の要件として、遺伝カウンセリング提供体制の確保も強く指示されているが、保険診療では限定的な位置付けのままとなっている。本研究の成果を受けて新規疾患マススクリーニングの公的事業化が実現し、それに伴って認定遺伝カウンセラーの配置拡大に繋がることが期待される。

E. 結論

新規疾患の新生児マススクリーニングの社会実装を目指す上で必要となる、現状評価

のための知見収集と実施体制確保の取り組みに着手・継続中である。進捗状況は疾患領域ごとの隔たりが大きく、本研究と並行して実証事業が開始されているSMA・SCIDマススクリーニングの公的事業化を最優先の目標として、スクリーニング検査・精査・診療のための万全な体制の確保を図る。後に続く各疾患については、SMA・SCIDをモデルケースとして、それぞれの課題を解決するべく、知見収集と体制構築を進めたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 但馬剛. 拡大マススクリーニング公費化に向けた社会的課題. 医学のあゆみ. 2024;290(11):957-961

2. 学会発表

- 1) 但馬剛. 新規疾患の新生児マススクリーニングを社会実装するために: AMED 研究開発およびこども家庭科学研究での取り組み. 第 127 回日本小児科学会学術集会, 分野別シンポジウム: 拡大新生児スクリーニング-現状と課題, 福岡市, 2024. 4. 19
- 2) 但馬剛. 新規疾患の新生児マススクリーニングを社会実装するために: AMED 研究開発およびこども家庭科学研究での取り組み. 第 158 回日本小児科学会静岡地方会(特別講演), 静岡市, 2024. 6. 2
- 3) 但馬剛. 新規疾患の新生児マススクリーニングを社会実装するために: AMED 研究開発およびこども家庭科学研究での取り組み. 第 71 回日本小児保健協会学術集会, シンポジウム: 拡大新生児スクリーニングの全国実施と公費助成に向けた現状と課題, 札幌市, 2024. 6. 22
- 4) 但馬剛. 新規疾患マススクリーニング実施体制の構築: こども家庭科学研究の進捗状況. 第 51 回日本マススクリーニング学会学術集会, シンポジウム: 新たな新生児スクリーニングの公費化に向けて, 熊本市, 2024. 8. 24
- 5) 但馬剛. 新規疾患の新生児マススクリーニングを社会実装するために: AMED 研究開発およびこども家庭科学研究での取り組み. 第 65 回日本先天代謝異常学会学術集会

- (モーニングセミナー), 東京都, 2024. 11. 8
- 6) 但馬剛. 新規疾患の新生児マススクリーニングを社会実装するために: AMED 研究開発およびこども家庭科学研究での取り組み. 東海マススクリーニング推進協会 第 5 回マススクリーニング推進セミナー(基調講演), 岐阜市(ウェブ配信), 2024. 11. 10
- 7) 但馬剛. 新規疾患の新生児マススクリーニングを社会実装するために: AMED 研究開発およびこども家庭科学研究での取り組み. 第 10 回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会(教育講演), 東京都, 2024. 12. 13
- G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
該当案件なし