

分担研究課題名：ライソゾーム病スクリーニング体制の構築
LC-MSMS 法と 4MU 法によるスクリーニング検査精度の比較検証

研究分担者：小須賀 基通（国立成育医療研究センター遺伝診療センター遺伝診療科・診療部長）

研究要旨

ライソゾーム病の新生児スクリーニングは自治体、地域や施設によって測定法、対象疾患、検査費用、フォローアップ体制などが異なっている。測定方法による偽陰性者の可能性、偽陽性判定数と確定診断数を比較すると、LC-MSMS 法は、4MU 法よりも低活性領域における活性測定感度が高く、ポンペ病やムコ多糖症 II 型の偽欠損者を陽性と判定とする割合が少ないため、ライソゾーム病新生児スクリーニングにより適している。全国規模で新生児スクリーニングを実施するためには、全国的に検査法を LC-MSMS 法の統一することが不可欠である。また、有効な治療法のあるライソゾーム病は対象疾患として組み入れることが望ましいと考える。

研究協力者

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・治療学講座・教授）

田鹿 牧子（千葉県こども病院代謝科・非常勤医師）

ム病、ペルオキシソーム病における 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」班（研究代表者奥山虎之）は、合同ワーキンググループ（責任者：村山 圭）をつくり、現行のスクリーニング実施状況および運用状況の全国調査を実施した。これらの調査結果をもとに、本邦におけるライソゾーム病スクリーニングの問題点を明らかにする。

A. 研究目的

現在、本邦におけるライソゾーム病スクリーニングでは、実施する自治体、地域や医療機関によって、対象疾患、運用方法（測定方法、精度、測定時間）、検査費用、検査費用の自己負担の割合、フォローアップ体制などが異なっており、スクリーニング実施体制におけるばらつきが見られている。ライソゾーム病スクリーニング事業が広がるにつれ、スクリーニング実施体制の違いによるいくつかの課題が明らかとなってきた。本研究では、現在のライソゾーム病スクリーニングの問題点を体系的に明らかにし、今後の普遍的かつ統一的な本邦におけるスクリーニングを進めるための知見を得ることを目的とする。

B. 研究方法

日本先天代謝異常学会と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

（倫理面への配慮）

本研究では特定の個人が識別可能となるような個人情報扱わない。個人情報を扱う場合は「人を対象とする生命科学・医学系研究倫理指針」および「個人情報の保護に関する法律」を遵守する。

C. 研究結果

ライソゾーム病の新生児スクリーニングでは、乾燥ろ紙血検体 (DBS) より抽出した微量血液検体を用いて、蛍光基質である 4-メチルウンベリフェリル- α -D-グルコシド (4MU) を用いる 4MU 法と液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法のいずれかの方法で酵素活性を測定し、カットオフ値以下を陽性判定としている。

2013 年から 2023 年までに実施されたポンペ病の新生児スクリーニングの結果からは、LC-MSMS 法は全対象者数約 38 万 8 千名、要精

査数 172 名、確定診断数 7 名（要精査と診断数の比は 25 : 1）、4 MU 法は全対象者約 47 万 2 千名、要精査数 226 名、確定診断数 1 名（要精査と診断数は 220 : 1）であった。またムコ多糖症 II 型（MPSII）では、LC-MSMS 法は全対象者約 33 万 8 千名、要精査数 120 名、確定診断数 9 名（要精査と診断数の比は 13 : 1）、4 MU 法では全対象者約 29 万名、要精査数 192 名、確定診断数 1 名（要精査と診断数は 200 : 1）であった。

また対象となるライソゾーム病の対象疾患は自治体や地域で様々であり、大阪府、神奈川県などではライソゾーム病は新生児スクリーニング対象疾患としては組み入れていない。出生数が最も多い東京都では、MPSI 型、II 型、ポンペ病およびファブリー病（男児のみ）の 3 疾患（+1 疾患）のみであり、沖縄県や群馬県では上記の 4 疾患に加え、MPS IVA 型、VI 型など計 6 疾患を対象としている。また一部の検査機関では、さらにゴーシェ病、ニーマンピック病 A/B 型、クラッペ病を加えた 9 疾患のスクリーニングを対象としている。

検査費用は、ほとんどの自治体や病院では受益者負担であり、希望者が自費で検査を受けている。東京都では 2025 年 3 月 1 日より MPS I 型、II 型、ポンペ病のみの 3 疾患のみを対象として無償としており、ファブリー病は保護者が希望した場合、自己負担で検査を受けることが可能である。熊本県、熊本市では検査費用の一部が公費負担となっている。

D. 考察

ポンペ病とムコ多糖症 II 型のスクリーニングの結果を見ると、4 MU 法と LC-MS/MS 法で検査された新生児数は、おのおの約 30 万人ではほぼ同一であったが、確定診断者数に大きな差があり、4 MU 法に相当数の見逃し症例（偽陰性者）が存在していることが示唆された。

また、4 MU 法は低活性領域の測定感度が低くポンペ病や MPSII の偽欠損と罹患者の酵素活性値がオーバーラップしてしまい、偽欠損者の多くを一次スクリーニングで陽性と判定していると考えられる。その結果、多くの偽欠損者が二次検査として遺伝子検査や他のバイオマーカー測定などを受ける必要が生じている。LC-MS/MS 法は、4 MU 法と比較すると、より鋭

敏に酵素活性測定が可能であり、偽欠損数を陽性と判定する数は少なかったと考えられる。また MPSII の偽欠損者では酵素活性は低値を示すが、蓄積代謝産物であるデルマタン硫酸（DS）、ヘパラン硫酸（HS）、ケラタン硫酸（KS）濃度の上昇は見られない。したがって DBS を用いて、同時に DS、HS、KS 濃度測定を 2nd Tier として用いることにより、偽陽性数を大きく減らせる可能性がある。対象疾患の偏りについては、現状では MPS のうち MPSI と MPSII のみを対象としていることが多いが、MPSVI を含めた新生児スクリーニングにより MPSVI 型患者の早期治療が可能となった症例があり、酵素補充療法や造血幹細胞移植など有効な治療法のあるライソゾーム病をできるだけ多く対象疾患として組み入れることが望ましい。現在、治療可能なムコ多糖症は MPSI 型、II 型、IVA 型、VII 型の 4 疾患があるが、これらの検査法はすでに確立しており、これらすべても新生児スクリーニングの対象とするのが適当と考える。

E. 結論

LC-MS/MS 法は、4MU 法と比較して感度・特異度に優れ、偽陽性が少なく、またハイスループット化、多疾患同時スクリーニングへの対応が可能である。

検査法としては、偽陽性症例が非常に多く、偽陰性症例も相当数ある可能性があるなど 4 MU 法には多くの問題があり、今後全国的にライソゾーム病のスクリーニングを実施する場合は、検査方法を LC-MS/MS 法に統一することが不可欠である。そのうえで、ムコ多糖症のようなバイオマーカーによる 2 次検査仮が可能疾患では、2 次検査を 2nd Tier 検査として採用し、偽陽性症例の出現を極力抑える必要がある。

また有効な治療法のあるライソゾーム病に関しては、出生した地域で受けられる検査の差がでないように拡大新生児マススクリーニングの対象疾患として組み入れていくことが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsuo M, Sakakibara T, Sakiyama Y, So T, Kosuga M, Kakiuchi T, Ichinose F,

Nakamura T, Ishitsuka Y, Irie T.
Long-term efficacy of intrathecal
cyclodextrin in patients with
Niemann-Pick disease type C. Brain Dev.
2024 May;46(5):207-212.

- 2) 大星航, 田中美砂, 開山麻美, 大竹明,
村山圭, 徐朱玟, 奥山虎之. ムコ多糖症
II型の二次スクリーニングとしての乾燥
血液濾紙グリコサミノグリカン定量検査
の有用性. 日本マススクリーニング学会誌
33(3):378-385, 2024.
2. 学会発表
- 1) 蘇哲民, 津島智子, 長谷川冬雪, 福原康之,
小崎里華, 黒澤健司, 小須賀基通. ムコ多
糖症 I型の姉弟例～早期診断(拡大新生児
スクリーニングを含む)から治療まで. 第
47回日本小児遺伝学会学術集会, 東京都,

2025年3月

- 2) 徐じゅひょん, 村山圭, 高柳正樹, 大竹明,
奥山虎之. 拡大新生児スクリーニング: オ
プショナルスクリーニングの実施状況. 第
51回日本マススクリーニング学会学術集会,
熊本市, 2024/8/23-24
 - 3) 大星航, 田中美砂, 嶋田徳久, 開山麻美,
大竹明, 徐じゅひょん, 奥山虎之, ムコ多
糖症新生児スクリーニング研究開発グルー
プ. ムコ多糖症新生児スクリーニング2次
検査としての乾燥濾紙血中グリコサミノグ
リカンに関する多施設共同研究. 第51回
日本マススクリーニング学会学術集会, 熊
本市, 2024/8/23-24
- G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
該当案件なし