

分担研究課題名：各地域のスクリーニングに関する実態調査：北海道
北海道における公費及び新規疾患スクリーニングに関する実態調査

研究分担者：田中 藤樹

（国立病院機構北海道医療センター小児科/小児遺伝代謝センター/臨床研究部・医長）

研究要旨

北海道における従来からの公費スクリーニングの実績（2023 年度）について調査した。2020 年 11 月から有料（任意）でライソゾーム病（LSD）5 疾患および原発性免疫不全症（PID）の拡大新生児スクリーニング検査を開始し、2021 年 9 月からは札幌市の出生児も調査対象とした。2022 年 12 月から脊髄性筋萎縮症（SMA）を対象疾患に追加した。2023 年は 18147 名が受検し、公費新生児スクリーニング受検数の 73.7%に相当した。総精査数は 20 例で、内訳は PID が 10 例、SMA は 0 例、LSD が 10 例となった。患者としての確定診断に至ったのは LSD の 1 例（Fabry 病）であった。いずれも希少疾患であり北海道という広域性を鑑み、早期診断・治療までの支援体制の構築し、患者・家族への負担軽減に取り組んでいる。

研究協力者

長尾 雅悦（国立病院機構北海道医療センター・名誉院長/シニア小児科医師）

新生児については追加検査専用のろ紙血をそれぞれ用いた。

方法：

LSD の一次検査と確認検査ではエンザブレート LSD（札幌イムノ・ダイアグノスティック・ラボラトリー）を用い、蛍光マイクロプレートリーダー SH-9500Lab（コロナ電気）による 4-MU 法を実施した。二次検査では NeoLSD MSMS Kit および I2S 1-Plex（ともに PerkinElmer）を用いて、タンデムマス質量分析計 API3200（SCIEX）による MS/MS 法を実施した。PID と SMA は定量 PCR 法（TREK/KREC/SMN1 検出用試薬セット、島津ダイアグノスティック製）を用いて実施した。

（倫理面への配慮）

LSD、NBS 対象疾患とその関連疾患の遺伝学的調査研究は、国立病院機構北海道医療センターの倫理委員会の承認を受けている（研究整理番号 25-2-1 及び 2020-1-3）。

A. 研究目的

北海道では従来からの公費スクリーニングに加え、2020 年 11 月から有料で、札幌市を除く道内の産科医療機関で出生した新生児を対象に、原発性免疫不全症および Fabry 病、Pompe 病、Gaucher 病、ムコ多糖症 1 型・2 型（以下 MPS1、MPS2）の 5 疾患の LSD の任意検査（追加検査）を開始した。2021 年 9 月からは札幌市内の産科医療機関で出生した新生児も検査対象とした。2022 年 12 月から脊髄性筋萎縮症（SMA）を対象疾患に追加した。実施主体は一般社団法人北海道希少疾病早期診断ネットワークである。2023 年度における公費スクリーニングと LSD、PID、SMA の新規スクリーニングについて実態調査を行った。

B. 研究方法

対象：

追加検査は、NBS 時に保護者から書面による検査希望の同意が得られた児を対象とした。検体は、札幌市以外で出生した新生児については、送付された NBS のろ紙血を、札幌市で出生した

C. 研究結果

1) 公費スクリーニングの実績（2023 年度）

①検査数

初回検査は 12820 件、うち低体重や哺乳不良

による再採血は230件（1.8％）で測定項目のカットオフ超による再検査は195件（1.5％）であった。精密検査が必要となった件数は22（0.17％）となった。

② 疾患別の再検査と精密検査（表1）

再検査数は先天性甲状腺機能低下症と130件（1.01％）と高かったが、国内他施設も同様の傾向を示していた。先天性副腎過形成症では検査法にステロイドプロファイルを導入した結果、再検査数が前年度の半分となった。精密検査率はいずれも低い値を示し、全体での発見患者数は4人であった。代謝異常症での精密検査の内訳はプロピオン酸血症、C5-OH 関連、CPT2/CACT 欠損症が各1例ずつ、VLCAD 欠損症が3例となった。プロピオン酸血症精査例は診断に至った。

③ 国内他施設（全施設平均）との比較

甲状腺、副腎、ガラクトース、タンデムとも再採血率、精査率とも全施設平均を下回り、全疾患を対象とした数値も再採血率1.6％、精査率0.17％と同様の傾向があった。全体的に効率的なスクリーニングが行われていると考えている。

④ 外部精度管理試験

PT試験（技能試験）は国立成育医療センターマススクリーニング研究室から年3回送られてくる検体で実施しているが、3回とも陽性検体を良好に判定できた。QC試験（精度試験）も同様に送られてきた検体について年1回実施し、測定精度に問題ないと判定されている。

2) LSD 精査例

2020年11月から2024年3月までのLSD精査例の内訳を表1に示した。総精査数は40となりPompe病が22、MPS-IIが11例と8割を占めた。特にPompe病では保因者疑い、pseudodeficiency、診断のためのフォロー中の症例であり、患者としての確定はない。MPS-IIでもpseudodeficiencyが9例もあり、2つの疾患の再検査と精査率の改善がスクリーニング全体の課題である。

Fabry病の確定診断に至った3例の結果を表2に示した。I359T変異を有する症例は古典型

でシャペロン療法の適応があった。2例いずれもR301Q変異を有し病型は判定不能であるがシャペロン療法の可能性を示唆した。スクリーニングをきっかけに家系内罹患が判明するのも本疾患の特徴である。

MPS-IIでは9例の精査結果を表3に示した。2例が重症型の診断に至り、酵素補充療法およびその脳室内投与、さらに造血幹細胞移植への治療方針が立てられた。また7例がpseudodeficiencyとなりP284L変異が検出された。

3) PID の精査例

PIDでは2024年3月までに17例の精査が行われたが、患者の診断に至った症例はなかった（表4）。TREC、KRECが陽性となった背景として先天性心疾患や21トリソミーなどの基礎疾患を認めた。KRECのみ陽性の1例では母親の免疫抑制剤使用の影響が考えられた。

4) SMA 診断例

SMAのスクリーニングを開始して早々に1例が診断された。その定量PCRの結果を図1に示した。日齢15でMLPA法にて、SMN1 0コピー、SMN2 2コピーの結果が得られ、SMA1型と確定診断された。日齢16でアンチセンス核酸医薬ヌシネルセンの髄腔内投与、日齢31でオナセムノゲンアベパルボベクの遺伝子補充治療が開始となった。治療開始により、嚥下機能や呼吸機能に異常がみられず、体重増加も良好で、生後6か月時には、坐位1分間ほど保持できたことなど、未治療では独座不可能なSMA1型の児への早期治療の効果が確認された。

D. 考察

札幌市を除く医療機関においては、2020年10月から2021年10月末までの平均受検率64.5％であるが、2021年4月以降では、平均72.1％となっている。産科医療機関との契約事務が進むにつれ、受検率も上昇している。今後、新たな対象疾患などを検討することで、受検率の向上につなげたいと考える。

NBSにおいては、不要な精密検査や治療を減らすためにも、pseudodeficiencyと、患者、保因者（疑いも含む）との区別が必要である。4-MU法とMS/MS法での測定においては、保因

者疑いの児とpseudodeficiencyとの間に明確な酵素活性測定値の差がないことが確認されたが、症例数が限られていることから、今後、患者、pseudodeficiency、保因者（疑いも含む）などの症例数を蓄積し、Pompe病スクリーニングにおける4-MU法とMS/MS法での酵素活性測定値の差の有無の確認とともに、両法における感度、特異度などの検査精度を比較する必要があると考える。

Fabry病はX連鎖遺伝形式をとる疾患であり、患者と診断されたのはいずれも男児でいずれも既報の遺伝子変異が発見された。今回の期間における患者発見の頻度は澤田らが報告した頻度7,683名に1名よりも高い結果であった。

LSDで採用している4-MU法とMS/MS法の相関は良好であり、これまでの患者は両検査法の正常検体群から明確に分離できていることから、いずれか一つの検査のみでの陽性判定を行える可能性が示唆された。

Pseudodeficiencyや酵素活性値の低い女児の症例を蓄積し、男女間で差を設けることも含めてカットオフ値を再考する必要があると考えられた。

SMA 検査での SMN1 の欠失を確認するスクリーニングとは別に、確定診断においては、MLPA 法などによる SMN2 遺伝子のコピー数の確認が必須である。この検査には、遺伝カウンセリングが必須であるとともに、現在は民間の検査機関への外注検査となっており、緊急性のある検査であることを伝えることで、標準検査期間の 2 週間以上を短縮できる場合があるが、本症例の検査では 9 日を要している。SMN2遺伝子のコピー数の測定については、MPLA法の他に、Droplet Digital PCR (ddPCR)による方法が報告されているが、いずれの方法も、高価な測定機器や新たな検査体制が必要で、NBS 検査機関で実施するには困難な検査である。現在、SMN2 遺伝子のコピー数の確認が、SMA 確定診断の律速段階となっていることから、ろ紙血を用いた SMN2 遺伝子のコピー数を測定可能な 2nd Tier 検査法の確立が望まれる。

E. 結論

LSDの拡大新生児スクリーニング検査の結

果、疾患ごとの酵素活性測定値の分布や4-MU法とMS/MS法でのカットオフ値の特徴が明らかとなった。Pseudodeficiencyと保因者疑いの児の間に測定値の明確な差がないことが確認され今後もデータを集積し、疾患ごとの検査法の選択やカットオフ値の設定を検討していく必要がある。臨床所見より生後早期にSMAを疑われた場合には、ハイリスク検査も視野に、より迅速なスクリーニング体制および診断・治療までの関係機関の連携強化の必要性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 長尾雅悦. シトリン欠損症の臨床的特徴から鑑別診断へ. 特殊ミルク情報 60: 4-9, 2024
- 2) 和田光祐, 石川貴雄, 齋藤大雅, 野町祥介, 三上篤, 八田智宏, 長尾雅悦, 田中藤樹, 小杉山清隆. 2023 年度新生児マススクリーニング代謝異常症検査結果. 札幌市衛研年報 51, 62-70, 2024
- 3) 田中藤樹, 長尾雅悦, 小杉山清隆. ホモシスチン尿症の新生児マススクリーニング新規指標の導入. 札幌市医師会医学会誌 49, 93-94, 2024
- 4) 長尾雅悦. 先天性アミノ酸代謝異常症. 今日の診断指針(第 9 版), 医学書院, 1135-1136, 2024
- 5) 花井潤師, 三浦真之, 田中稔泰, 山田雅文, 長尾雅悦, 棚橋祐典, 福村忍, 白石秀明, 高橋悟. 北海道における脊髄性筋萎縮症スクリーニングについて. 日本マススクリーニング学会誌 34:11-18, 2024

2. 学会発表

- 1) 長尾雅悦. サイスタダン治療成績調査に基づくホモシスチン尿症の新たな治療戦略. 第51回日本マススクリーニング学会, 熊本市, 2024. 8. 23-24
- 2) 長尾雅悦, 田中藤樹, 小杉山清隆, 石川貴雄, 齋藤大雅, 和田光祐, 吉永美和, 野町祥介, 三上篤, 八田智宏, 田中稔泰. ホモシスチン尿症のスクリーニング指標の共通化への検討. 第 51 回日本マススクリーニング学会, 熊本市, 2024. 8. 23-24

- 3) 長尾雅悦, 田中藤樹. ホモシスチン尿症の新生児マススクリーニングの新たな展開. 第 69 回日本人類遺伝学会, 札幌市, 2024. 10. 9-12
- 4) 長尾雅悦, 田中藤樹. ホモシスチン尿症のベタイン療法下でのモニタリングと管理. 第 65 回日本先天代謝異常学会, 東京都, 2024. 11. 7-9
- 5) 長尾雅悦, 田中藤樹, 小杉山清隆. 追加新生児マススクリーニングにおける遺伝子解析と遺伝カウンセリングの検討. 第 50 回札幌市医師会医学会, 札幌市, 2025. 2. 16
- 6) 長尾雅悦, 田中藤樹, 小杉山清隆. 先天代謝異常症の新生児マススクリーニング拡大による現状と心理社会的課題. 第 26 回 北海道出生前診断研究会, 札幌市, 2024. 10. 19
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
該当案件なし

表 1. 北海道の公費スクリーニングの実績 (2023 年度)

疾患別の再検査と精密検査数。括弧内は確定患者数 (甲状腺は未確定)

対象疾患	要再検査	%	精密検査	%
代謝異常症	27	0. 21	6 (1)	0. 05
ガラクトース血症	13	0. 10	3 (1)	0. 023
先天性甲状腺機能低下症	130	1. 01	9	0. 07
先天性副腎過形成症	48	0. 37	4 (2)	0. 03