

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：甲信越・北関東(2)
および 脂肪酸代謝異常症マススクリーニングの再評価

研究分担者：大澤 好充（群馬大学医学部附属病院小児科・助教(病院)）

研究要旨

- (1) 令和5年度より群馬県に導入された新規疾患マススクリーニングの状況について調査した。令和5年度は出生児の35%に当たる3,731人が受検し、要精査5例からムコ多糖症Ⅱ型1例とファブリー病1例の診断が確定した。令和6年度の4-8月においては無償化された脊髄性筋萎縮症、重症複合免疫不全症は4,327名が受検し、そのうち2,943名(68%)が有償7疾患(ライソゾーム病、副腎白質ジストロフィー)の検査を受検した。要精査3例からPompe病1例の診断が確定した。
- (2) 現行マススクリーニング対象の脂肪酸代謝異常症について、新たな知見を収集検討した。MCAD欠損症・VLCAD欠損症・TFP/LCHAD欠損症について、マススクリーニング実施・介入の前後における各疾患の予後の変化、スクリーニング検査の特性に伴う課題等についての知見を取りまとめた。

A. 研究目的

- (1) 群馬県では令和5年4月から新規疾患の新生児マススクリーニングが開始された。令和5年度および令和6年度における、ライソゾーム病および副腎白質ジストロフィーの新生児スクリーニングの実施状況を明らかにする。
- (2) 現行マススクリーニング対象の脂肪酸代謝異常症について、スクリーニング検査と精査・診療の質的向上のため、最新知見を収集検討する。

B. 研究方法

- (1) 令和5年度から新規疾患スクリーニングとして、ムコ多糖症(MPS)Ⅰ/Ⅱ/Ⅳ/Ⅵ型・Pompe病・Fabry病・副腎白質ジストロフィー(ALD)・脊髄性筋萎縮症(SMA)・重症複合免疫不全症(SCID)の9疾患を対象とし、有償にてCReARIDで検査を実施した。令和6年度からはSMA、SCIDの2疾患は群馬県行政の公費負担でスクリーニングが開始されることになり、従来のマススクリーニングと同様に群馬県健康づくり財団が検査実施機関となった。一方でMPS

Ⅰ/Ⅱ/Ⅳ/Ⅵ型、Pompe病、ALD、Fabry病においては、公費負担はなく、群馬県健康づくり財団が有償でスクリーニングを実施し、行政によるスクリーニング用ろ紙血のスポットを用いて、アンジェス株式会社に検査を外部委託した。精査・診療は群馬大学医学部附属病院と群馬県立小児医療センターで行った。これらの機関に集約された情報を集計・分析した。

- (2) 現行マススクリーニングの対象疾患である脂肪酸代謝異常症における、検査、治療、新生児スクリーニング体制後における疾患の予後の変化についてpubmed、google scholarを用いて論文検索を実施した。

C. 研究結果

- (1) 群馬県の新規疾患マススクリーニング実績
令和5年度末時点で、県内全28産科分娩施設中19施設にて新規疾患スクリーニングの提供が可能となった。令和5年度の受検者数は3,731人(県内出生児の約35%)であった。5例が要精査となり、MPSⅡ型1例とFabry病1例が確定診断

された。他の3例はそれぞれ、MPSⅡ型偽欠損アレール保有例・Pompe病偽欠損アレール保有例・ALD VUSアレール保有例であった。

令和6年度については4-8月についてデータの集計を行った。令和6年度以降は県内全体の産科分娩施設で新規疾患スクリーニング検査の提供が可能となった。4-8月の受検者数はSMA、SCIDの2疾患が4327名、うち2943名(68%)が有償7疾患の検査を希望した。3例が要精査となり、Pompe病1例が確定診断された。他2例はそれぞれMPSⅡ型偽欠損アレール保有例・ALD VUSアレール保有例であった。

(2) 脂肪酸代謝異常症に関する知見の検討

MCAD欠損症

A) NBSによる予後改善を示唆する知見

臨床症状を契機に診断された患者の9人中4人(44%)で知的障害とてんかんの発症があったのに対し、マススクリーニングを契機に診断された31人では1人を除き認知機能の異常はなかった(Everard E. Eur J Paediatr Neurol 2024)。

B) NBS偽陽性のリスク

中鎖脂肪酸油(MCT)やエッセンシャルオイルの使用により偽陽性を示す(Mikami-Saito Y. Mol Genet Metab Rep 2020)。

VLCAD欠損症

A) NBSでの検査所見に対する知見

乾燥ろ紙血におけるC14:1/C12:1は真陽性例と偽陽性例を区別するために有用なマーカーである(Upidia J. Mol Genet Metab Rep 2023)。C14:1と中鎖アシルカルニチン(C6, C8, C10)の比が偽陽性率を効果的に減少させるマーカーである(Tajima G. Int J Neonatal Screen 2024)。

B) 偽陽性例に対する知見

出生後の体重減少が重度の場合偽陽性が増える(Bo R. Mol Genet Metab Rep 2020)。アジア系・黒人・ヒスパニック・白人でマススクリーニングでの代謝マーカーを比較したところ、白人はC14、C14:1がアジア系・ヒスパニック・黒人のグループと比較して高く、VLCAD欠損症の偽陽性率が増加

する(Peng G. J Inherit Metab Dis 2020)。

TFP/LCHAD欠損症

A) NBSにおける予後についての知見

LCHAD/TFP欠損症では、マススクリーニングによる早期発見が新生児期の生存率の改善につながったが、新生児期の代謝合併症や重大な長期的な神経学的障害から確実に保護する効果は認められなかった(Mütze U. Ann Clin Transl Neurol 2024)。マススクリーニングで診断されたLCHAD欠損症患者では、空腹時間の厳守や長鎖脂肪酸の制限、MCT強化食事療法を実施したにもかかわらず、心筋症や横紋筋融解症が発症することがある(Schwantje M. J Inherit Metab Dis 2022)。

D. 考察

(1) 群馬県の新規疾患マススクリーニング

罹患者が確定した3症例は、いずれも遅滞なく診断され医療的介入に繋ぐことができています。令和7年度からはSMA・SCIDスクリーニングのほか、これまで有償であった7疾患についても群馬県行政の公費負担で検査が実施される予定である。検査数のさらなる増加が予想されるため、引き続き対応の遅れが生じないように、改めて確実な連携体制が求められる。

(2) 脂肪酸代謝異常症に関する知見

MCAD欠損症

NBSによる神経発達予後の改善を示唆する報告がなされている。一方、使用によりNBSで偽陽性をきたす可能性がある食品、製剤に対する注意喚起がなされている。

VLCAD欠損症

NBSにおける偽陽性率低減のため、新たな指標が検討なされている。また、人種によるアシルカルニチンプロファイルの違いが示されており、人種的多様化のある昨今の現状において、結果の解釈に注意をなげかけている。

TFP/LCHAD欠損症

NBSによって生命予後の改善を示す報告

があるものの、現時点で実施することのできる治療法は、合併症の予防の点からは十分とはいえない。さらなる予後改善のための治療戦略の開発や治療法の確立が課題である。

E. 結論

脂肪酸代謝異常症においてはNBSの実施と介入による、疾患の予後の変化についての報告がなされており、知見が深まっている。一方でNBSにおける検査の特性による課題が顕在化してきており、結果解釈において注意すべき事項が示され、また偽陽性率低減のための新たな指標が検討されている。

現行マススクリーニングでの経験や知見の

深まりを参考に、新規疾患スクリーニングの品質向上を進めることが望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表：なし

2. 学会発表

- 1) 大澤好充, 大津義晃, 滝沢琢己, 新規疾患新生児スクリーニング検査導入後の群馬県の現状. 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