

各地域のスクリーニングに関する実態調査：東海(2)・北陸 岐阜県における4年間のまとめ

研究分担者：笹井 英雄（東海国立大学機構 岐阜大学大学院医学系研究科・特任准教授）

研究要旨

先行研究に引き続き、岐阜県における拡大新生児マススクリーニング(NBS)の実態調査を実施した。2021年度～2024年度の4年間に37,338件の拡大NBS受検例があり、偽陽性例に対する対応やカットオフ値の最適化など、継続的な検討が必要になる事項も多く、引き続きデータの収集を継続していくことが重要となっている。また、各地域の詳細な実態調査に関して、各県の専門家と連携した協力体制を継続した。

研究協力者氏名

鈴木 康之（東海国立大学機構 岐阜大学医学教育開発研究センター・特任教授）

下澤 伸行（東海国立大学機構 岐阜大学高等研究院・特任教授）

大西 秀典（東海国立大学機構 岐阜大学大学院医学系研究科・教授）

折居 建治（長森こどもクリニック・院長）

久保田 一生（東海国立大学機構 岐阜大学大学院医学系研究科・講師）

松本 英樹（東海国立大学機構 岐阜大学医学部附属病院・臨床講師）

森 真以（東海国立大学機構 岐阜大学医学部附属病院・医員）

A. 研究目的

「各地域のスクリーニングに関する実態調査：東海・北陸」として分担研究者の笹井英雄、中島葉子で実態調査を実施する。東海・北陸において、東海マススクリーニング推進協会(TOMAS)の関連した拡大新生児マススクリーニング(NBS)を実施している岐阜県、石川県、三重県、福井県、富山県に関しては笹井が調査を担当する。愛知県、静岡県に関しては中島が調査を担当する。

ここでは、今年度の岐阜県の実態調査を中心に報告する。

B. 研究方法

岐阜県における拡大 NBS の実施状況を調査

した。岐阜県ではTOMASによる推進のもと2021年4月から拡大NBSが開始となり、4年が経過している。岐阜県の拡大NBSの対象疾患は原発性免疫不全症(重症複合免疫不全症、B細胞欠損症、ADA欠損症)、脊髄性筋萎縮症、ファブリー病、ポンペ病、ゴーシェ病、ムコ多糖症Ⅰ型、ムコ多糖症Ⅱ型、副腎白質ジストロフィーの計8疾患である。任意契約を結んだ県内の産科・新生児医療機関等で出生した児のうち、希望者に対して有償で検査を実施している。同意が得られた新生児に対して、日齢4から日齢6で行われる既存のNBS検査と同時にさらに別のろ紙血を追加採取している。

スクリーニング検査は岐阜県公衆衛生検査センターで行われる。ライソゾーム病5疾患は蛍光物質4-Methylumbelliferylを用いた合成基質酵素活性測定法(4MU法)、副腎白質ジストロフィーは質量分析計を用いた極長鎖脂肪酸測定法、原発性免疫不全症および脊髄性筋萎縮症は診断に繋がる遺伝子産物(TREC、KREC、SMN1)を定量PCR法にて測定している。

岐阜県公衆衛生検査センターにおけるスクリーニング検査にて陽性と判定された新生児は検査施行施設の紹介にて岐阜大学医学部附属病院小児科を受診して、通常の診療で精密検査を受け、遺伝子解析等を用いて診断を確定する。患者であることが診断された新生児については早期治療に繋げるとともに、定期的な診療により予後を含めた経過を観察している。診断された患者の情報を収集し、これらの情報デー

タをまとめて、適切なカットオフ値の探索・設定、表現型や臨床像とリンクした情報蓄積や解析を実施している。

今回、2021年度～2024年度の4年間で岐阜県において拡大NBS検査を実施された例は37,338件であった。また、TOMASの関連した拡大NBSは中部地区の他県へも広がっており、2025年3月現在において岐阜県、石川県、三重県、福井県、富山県、奈良県（一部）で実施されている。

（倫理面への配慮）

岐阜県における拡大NBSの実施に関しては研究として実施されており、NBS実施医療機関において事前に倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を研究対象者の代諾者に渡し、文書、ビデオ及び口頭による十分な説明を行い、拡大NBS検査、当研究に参加するかどうかについて、十分考える時間を設けた後、自由意思による研究参加の同意を文書で得ている。

* 個人情報等の取扱い

岐阜県における拡大NBS研究の個人情報の取扱いに関しては、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」及び、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」並びに適用される法令等に従い、研究計画書を遵守して実施されている。

C. 研究結果

調査時点で岐阜県下の全41施設で契約が完了しており、各年度の拡大NBS実施件数/公費NBS実施件数(拡大NBS受検率)は下記の通りであった。

2021年度	9,124/13,010 (受検率70.1%)
2022年度	9,790/12,312 (受検率79.5%)
2023年度	9,446/11,438 (受検率82.6%)
2024年度	8,978/11,050 (受検率81.2%)
4年間 計	37,338/47,810 (受検率78.1%)

対象疾患全体としてみた場合、再検となった例は225例(0.60%)、精密検査が必要となった例は78例(0.21%)であった。確定例としては、脊髄性筋萎縮症(SMN2は2コピー)が1例診断された。抗AAV9抗体陽性であったため、日齢

16からリズジプラムによる治療が開始となっている。ほか、即治療が必要になるような確定例は同定されていないが、ファブリー病の遅発型が5例診断されている。また、VUS例等のフォローが必要となる例も多く、遺伝カウンセリングや家族解析も重要になっている。

D. 考察

拡大NBSは偽陽性例に対する対応やカットオフ値の最適化など、継続的な検討が必要になる事項も多く、引き続きデータの収集を継続していくことが重要となっている。

また、今年度以降の各地域のスクリーニングに関する詳細な実態調査のため、各自治体で窓口となる専門家に協力を依頼し、下記のような協力体制が整えられており、引き続き連携を取りながら調査を継続していく予定である。

石川県：岡島 道子（金沢大学医薬保健研究域医学系小児科）

三重県：米川 貴博（三重大学大学院医学系研究科臨床医学系講座小児科学分野）

福井県：湯浅 光織（福井大学大学院医学部小児科学）

富山県：田村 賢太郎（富山大学医学部小児科学）

E. 結論

先行研究に引き続き、岐阜県における拡大NBSの実態調査を実施した。また、各地域の詳細な実態調査に関して、各県の専門家と連携した協力体制を継続した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsumoto H, Hori T, Mori M, Sasai H, Ohnishi H. Pseudoachondroplasia: Similar radiographic findings to mucopolysaccharidosis. *Pediatr Int.* 2024;66(1):e15799.
- 2) Xiao Y, Sasai H, Matsumoto H, Mori M, Aoyama Y, Kawamoto N, Bratkovic D, Ohnishi H. Functional Analysis of Novel Variants Located in the Tetramerization Loop of ACAT1. *Tohoku J Exp Med.* 2024 Nov 7, doi: 10.1620/tjem.2024.J132.

- 3) 大西秀典, 門脇紗織, 笹井英雄. 原発性免疫不全症の新生児マススクリーニングの現状について. 小児感染免疫 2024;36(3): 284-290.
- 4) 松本英樹, 森真以, 大塚博樹, 堀友博, 笹井英雄, 大西秀典. 肝内型門脈-体循環シャントにより高ガラクトース血症と高インスリン性低血糖症を併発した新生児例. 特殊ミルク情報. 2024;59:36-40.

2. 学会発表

- 1) 笹井英雄, 松本英樹, 森 真以, 堀 友博, 川本典生, 折居建治, 下澤伸行, 小川恵, 大西秀典. 岐阜県における拡大新生児マススクリーニングの3年間のまとめ. 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
- 2) 松本英樹, 笹井英雄, 森真以, 大塚博樹, 青山友佳, 堀友博, 川本典生, 大西秀典. 新生児マススクリーニングで C3 高値を呈した遺伝性球状赤血球症の2例. 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) 葛西涼介, 笹井英雄, 後藤浩子, 森真以, 松本英樹, 堀友博, 川本典生, 但馬剛, 大西秀典. β 遮断薬を要する QT 延長症候群を呈した軽症プロピオン酸血症の1例. 第65回日本先天代謝異常学会学術集会, 東京都, 2024. 11. 7-9
- 4) 森真以, 笹井英雄, 肖月, 大塚博樹, 松本英樹, 青山友佳, 川本典生, 小林弘典, 大沢匡毅, 大西秀典. ミトコンドリア・アセトアセチル-CoA チオラーゼ欠損マウスの作成と表現型の解析. 第65回日本先天代謝異常学会学術集会, 東京都, 2024. 11. 7-9

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
該当案件なし