

分担研究課題：脊髄性筋萎縮症スクリーニング体制の構築

研究分担者：山形 崇倫（栃木県立リハビリテーションセンター・理事長兼所長）

研究要旨

SMA 新生児スクリーニング実証事業で、2024 年 3 月から 2025 年 9 月に全国で 18 例が確定診断された。実証事業前も含むスクリーニング陽性 21 例の解析結果、SMN2 が 3 コピー以上 14 例は全例正常発達だった。2 コピー例は、日齢 22 前に治療実施 4 例は正常範囲の発達で、日齢 25 以降の治療 3 例は遅れがあった。スクリーニングの有効性が示されている。栃木県では 2 年間で SMA1 例検出され、発症率相当であった。栃木県で、ライソゾーム病と ALD のスクリーニングが開始され、FD と ALD が診断された。パイロット期間で無料実施時は 99.8%の同意率が、有料の本検査では 90%に低下した。公費での実施が望まれる。

研究協力者

村松 一洋

自治医科大学医学部小児科学・教授

A. 研究目的

脊髄性筋萎縮症（SMA）の拡大新生児スクリーニングが重症複合免疫不全症（SCID）とともに 2024 年 3 月から実証事業として開始され、多くの県で実施されるようになった。この実証事業の効果の検証が求められている。

本研究では、SMA の新生児スクリーニングの検証を主として、以下を実施した。(1)研究協力者の村松とともに、他の分担研究者と、新生児スクリーニングで検出された児の経過を解析し、スクリーニングの有効性を検証した。(2)栃木県での実証事業の実施状況を確認した。(3)栃木県におけるライソゾーム病等への拡大新生児スクリーニング実施を支援した。

B. 研究方法

(1) SMA に対する実証事業の有効性の検証

実証事業による陽性例を集計した。また、研究協力者の村松と他の分担研究者とともに、小児神経学会の脊髄性筋萎縮症マスキング ワーキンググループと共同で、全国 7 施設の協力を得て、新生児スクリーニングで検出された児の経過を解析し、新生児スクリーニングの有効性を検証した。

(2) 栃木県での実証事業

栃木県では、2024 年 3 月から開始された実証事業に参加した。陽性例は自治医科大学あるいは獨協医科大学で精査している。両大学とともに実証事業実施に協力し、陽性児の対応を行った。

(3) 栃木県におけるライソゾーム病等への拡大新生児スクリーニング実施協力

栃木県保健衛生事業団と協力し、ライソゾーム病の Pompe 病 (PD)、ムコ多糖症 (MPS) I 型、II 型、Fabry 病 (FD) と副腎白質ジストロフィー (ALD) の拡大スクリーニング実施準備を行い、2024 年 10 月 1 日から 3 月 31 日出生の児を対象にパイロット試験として拡大新生児スクリーニングを実施した。2025 年 4 月以降は有料での本検査が開始された。

(倫理面への配慮)

実証事業検証の全国調査は、共同研究として自治医科大学の倫理委員会の承認（臨大 25-101 を得て実施した。

C. 研究結果

(1) SMA に対する実証事業の有効性の検証

実証事業として、参加自治体全体で 2024 年 3 月から 2025 年 9 月までの間に、651,497 検体で SMA のスクリーニングが実施された。その中で、陽性 20 例検出され、18 例が確定診断された。2 例は検体不良などと考えられ

る偽陽性であった。

実証事業開始前の例も含む、2022年3月から2025年10月の間の、協力7施設でのSMA新生児スクリーニング陽性21例の経過を解析した。陽性結果通知日例の中央値が13.0日で、初回治療実施日齢の中央値が21.0日だった。SMN2のコピー数は、2コピー7例、3コピー11例、4コピー3例であった。治療は、全例オナセムノゲンパルボベク(OA)治療を受けていた。2・3コピーの17例はOA実施前にヌシネルセン治療、1例はリスジブラム治療を受けていた。

SMN2 3コピー以上の例は全例運動発達が正常であった。2コピーの4例は、日齢22より前に治療を受け、ほぼ正常範囲の運動発達であった。日齢25で治療を受けた1例は遅れがあるが発達を得られ、日齢26、32で治療を受けた2例は十分な発達は得られていない。1例は侵襲的陽圧換気を受けている。

*詳細は研究分担者・木水友一の報告書を参照。

(2) 栃木県での実証事業

2025年4月から2026年3月の新生児マススクリーニング受検9606人中、実証事業への同意は9,488人で同意率98.8%だった。再採血は、TREC低値10人、KREC低値4人、両者低値なし。再採血率は0.15%(14/9,488)。14例が在胎週数37週未満か出生体重2,500g未満だった。要精密検査は3人で、要精検率は0.03%(3/9,488)。最終診断は、SCID0人、SCID以外の免疫不全症1人、他疾患に合併した免疫不全0人、異常なし2人だった。SMAは検出されなかった。

実証事業期間全体では、新生児マススクリーニング受検20,220人中、実証事業への同意は19,979人で同意率98.8%、再採血は32人、要精密検査8人、0.04%。最終診断は、SMA確定1人、SCID0人、SCID以外の免疫不全症1人、他疾患に合併した免疫不全1人、異常なし4人、他疾患による死亡1人だった。

(3) 栃木県におけるライソゾーム病等への拡大新生児スクリーニング実施協力

パイロット期間は、対象者数4,828人中受検者4,818人で同意率は99.8%であった。

有料になった本検査期間(2025年4月1日から2026年3月31日)では、対象者数9,606人中受験者8,616人で同意率は89.7%と約1割低下した。全期間を通して、再採血がFD1例、PD6例、MPSⅠ型0例、MPSⅡ10例、ALD5例で、要精検はFD1例(0.007%)、PD1例(0.007%)、MPSⅠ型0例、MPSⅡ4例(0.03%)、ALD1例(0.007%)だった。精検結果としてFD、ALD各1例が確定診断され、PDの1例、MPSⅡの4例は偽陽性だった。

FD、ALD診断例では、家系解析で未発症の陽性例も同定され、治療開始準備されており、早期診断として有用であった。

D. 考察

SMAの新生児スクリーニングは、実証事業が多くの実施されるようになり、陽性者も診断されている。新生児スクリーニングで早期診断された例の解析では、SMN2が3コピー例は、治療開始が遅れた場合、座位獲得までだが、全例正常範囲の運動発達が得られ、また、2コピー例は頸定が得られるかどうかであるが、4例でほぼ正常発達、1例も発達が得られるなど、いい結果が得られており、新生児スクリーニングの有効性が示された。

栃木県でも実証事業が開始され、受験率も高い。2024年度はSMAが1例診断されたが、2025年度は検出されなかった。SMAの発症率は出生2万人に1人と考えられており、実証事業全体の20,220人に1人診断されたことは妥当な結果であり、新生児スクリーニングが有効であったと考えられる。

また、栃木県で、ライソゾーム病とALDのスクリーニングが新たに開始され、FD1例とALD1例が診断され、さらに家系内で未発症者が診断されるなど、有用であった。しかし、PDとMPSⅡで偽陽性が出ている。これまで、要精検は精査医療機関を受診していただいていたが、偽陽性の場合の負担が大きいことから、要精密検査の判定となった場合には、保健衛生事業団が基質測定 of 二次検査(外注)を実施して、疾患の可能性が高い例に医療機関を受診していただく形にした。

また、パイロット試験で無料実施の時には99.8%の同意率だったが、自己負担では同意率が約1割低下した。全国的には有料での同意率

が60-90%で、栃木県は高い方ではあるが、県内で年間1,000人弱受けられない子が出る。他県でスクリーニング未受験者の発症も報告されており、こどもを守るためには公費化が必須である。

E. 結論

早期診断治療が出来たSMA例の多くは正常範囲の発達が得られており、また、栃木県での実証事業でも発症率に相当する頻度で診断されており、SMAの新生児スクリーニング実証事業は有効であった。

また、ライソゾーム病とALDの新生児スクリーニングでも患者が診断され、有効性が示されたが、有料化により同意率が低下しており、公費化が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 山形崇倫, 高瀬訓子:新生児マススクリーニングの各地域での取り組み: 7. 栃木県. 周産期医学 2026;56:236-240.

2. 学会発表

- 1) Watanabe C, Maekawa M, Jimbo E, Kurokawa Y, Kojima K, Muramatsu K, Miyoshi K, Wu C, Igarashi M, Muramatsu SI, Osaka H, Eto Y, Yamagata T. An Analysis of Biomarkers for the Evaluation of Gene Therapy for Niemann-Pick Disease Type C. International Congress of Inborn Errors of Metabolism 2025, Kyoto, 2025. 9. 5.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む) 該当案件なし