

分担研究課題：各地域のスクリーニングに関する実態調査：北海道
北海道における新生児マススクリーニング関連疾患に対する
依頼検査体制とその有用性

研究分担者：長尾 雅悦（国立病院機構北海道医療センター・シニア医師）

研究要旨

本研究は、北海道における新生児マススクリーニング（NBS）関連疾患に対する依頼検査体制の有用性を検討したものである。2012～2024年度の8,785件を解析した結果、NBS陰性例や遅発例を含む多様な症例に対応し、約1%で代謝異常症の疑いを指摘し診断に寄与した。本体制は、診断補助およびフォローアップの両面でNBSを補完する役割を果たすことが示された。一方で全国的な体制整備は不十分であり、今後は国レベルでの検査ネットワーク構築が求められる。

A. 研究目的

新生児マススクリーニングは、先天代謝異常症等の早期発見・早期介入を目的とした重要な公衆衛生施策である。一方で、

- 新生児期以外に発症する症例
- スクリーニング陰性であっても臨床的に疑われる症例
- 治療経過中のフォローアップ

など、マススクリーニング単独では対応が困難な症例が一定数存在する。

札幌市衛生研究所では、1990年より代謝異常症に関する依頼検査体制を構築し、2012年以降は「新生児マススクリーニング関連疾患依頼検査事業」として体系的な運用を行ってきた。今年度は2012年度から2024年度までに実施された本事業の実績を整理・分析し、

- 依頼検査体制の有用性
 - 新生児マススクリーニング制度を補完する役割
 - 今後の全国的検査体制整備に向けた課題
- について検討することを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

2012～2024年度に札幌市衛生研究所で実施された、新生児マススクリーニング関連疾患依頼検査の全症例を対象とした。

対象は以下のいずれかに該当する症例とした。

- 1) 新生児マススクリーニングで要精密検査と判定された症例
- 2) 新生児マススクリーニングで確定診断後のフォロー症例
- 3) 臨床症状等から代謝異常症が疑われた症例

2. 検査内容

ろ紙血および尿検体を用い、タンデム質量分析、有機酸分析、総ホモシステイン測定、オロト酸分析、グリコサミノグリカン測定等を組み合わせて実施した。

3. 評価方法

検査結果は以下の4区分で評価した。

- 異常所見なし
- 非特異的変動
- 疾患疑い
- フォローアップ

(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)。

C. 研究結果

3-1. 検査実績

13 年間で 8,785 件の検査依頼があり、そのうち 初回依頼は 4,525 件であった。年度別の実績を初回検体とフォロー検体に分けて図 1 に示した。

3-2. 年齢分布

初回依頼症例の約 36%が 1 歳未満で最多だが、10 歳以上の症例も 14%を占めており、新生児期以降に発症・診断される症例が一定数存在した。新生児マススクリーニングの限界(遅発例)を示唆しており、「小児期～成人期までを含む検査体制」の有用性の根拠となった。

3-3. 検査結果所見数

表 1 に年度別、結果所見別の結果累計数を示した。表中の「結果所見」が示すところは、それぞれ以下の通りである。

- 【1】 典型的な代謝異常症を示す所見は認められておりません。
- 【2】 特定の疾患を示唆する内容ではありませんが、必要があればフォロー検体をお送りください。
- 【3】 次の疾患の可能性が示唆されています。
- 【4】 フォローアップの結果をお送りいたします。

検査件数 8,785 件のうち、約半数の 4,337 件が治療効果の確認などのフォロー目的であったため、結果所見【4】の結果であった。

フォローアップを除く、初回依頼に対する結果所見については、84.0%が結果所見【1】であり、特段のカットオフ値超過等を示さなかった。

12.8%が 結果所見【2】であり、僅かなカットオフ値超過等が見られるものの、特定の疾患は示唆しないものであった。

1.2%が結果所見【3】であり、マススクリーニング関連疾患の疑いが示唆されていた。

3-4. 疾患疑い症例

初回依頼症例の約 0.93% (42 例)において、何らかの新生児マススクリーニング関連疾患が疑われた。疑い疾患としては、

- ・シトリン欠損症
- ・ホモシスチン尿症関連疾患
- ・尿素サイクル異常症
- ・VLCAD 欠損症
- ・ムコ多糖症

などが含まれ、新生児スクリーニングでは検出困難な病型・発症時期の症例も多数認められた。

1. シトリン欠損症

シトリン欠損症は、新生児期以降に発症する例が多く、2025 年現在でも多くの自治体では新生児マススクリーニングの対象外とされている疾患である。本事業では、Cit 高値および Cit/AA 比を指標として疑い例を抽出した。

依頼検査により疑いを指摘した症例の多くは、最終的にシトリン欠損症と診断された。検査所見としては、Cit および Cit/AA 比の高値に加え、Met、Arg 高値、Gal 高値、有機酸分析における PHPLA、PHPPA 高値などが認められた。

臨床的には黄疸、胆汁うっ滞、肝障害、体重増加不良など典型的症状を呈しており、依頼検査により代償期に入る前の早期診断が可能であった。本疾患は新生児マススクリーニングを補完する依頼検査体制の有用性を示す代表的疾患と考えられた。

2. ホモシスチン尿症および関連疾患 (Cb1C 異常症, MTHFR 欠損症)

ホモシスチン尿症Ⅱ型・Ⅲ型は Met 高値を示

さないため、従来の新生児マススクリーニングでは検出困難である。本事業では、臨床症状を契機とした依頼検査により、Cb1C 異常症および MTHFR 欠損症を診断に結び付けた。

検査所見としては、tHcy 高値、Met 低値傾向、C3 および C3/C2 比高値、尿中メチルマロン酸高値などが認められた。2022 年度以降に導入された tHcy 測定および Met 低値側カットオフの活用により、疑い症例の指摘が可能となった。

本結果は、二次検査フローを組み込むことで新生児マススクリーニングの診断感度を拡張できる可能性を示唆している。

3. 尿素サイクル異常症

(OTC 欠損症、CPS1 欠損症等)

尿素サイクル異常症は高アンモニア血症を呈し、迅速な鑑別を要する疾患群である。本事業では、臨床的に高アンモニア血症を呈した症例に対し、緊急性を考慮した検査対応を行った。

OTC 欠損症では尿中オロト酸高値が診断の手がかりとなり、CPS1 欠損症では Cit 低値が重要な所見であった。Cit 低値は精密定量が困難であるものの、臨床症状と併せた慎重な解釈により診断に寄与した。

依頼検査は、新生児マススクリーニング対象外の尿素サイクル異常症の迅速な鑑別に有用であった。

4. プロピオン酸血症

メチルマロン酸血症（非コバラミン型）

本疾患群では、C3 および C3/C2 比高値を契機に疑いが指摘された。尿中有機酸分析により、メチルクエン酸や 3-ヒドロキシプロピオン酸の高値が確認され、診断補助となった。

依頼検査は、有機酸分析を組み合わせることで病型推定を可能とし、臨床判断を支援した。

5. メチルクロトニルグリシン尿症

新生児マススクリーニングにおける C50H 高

値要精密検査例として依頼が行われた。再検査でも C50H 高値が再現され、尿中有機酸分析により 3-メチルクロトニルグリシン高値を認めた。鑑別疾患が多い C50H 高値症例において、依頼検査は確定診断に重要な役割を果たした。

6. メチルグルタコン酸尿症

本症例では、タンデムマス検査で明確な異常を示さなかったが、尿中有機酸分析および臨床症状（新生児けいれん、好中球減少症）を踏まえ、メチルグルタコン酸尿症を疑った。

最終的に CLPB 遺伝子異常が判明し、依頼検査と臨床情報の統合的解釈の重要性が示された。

7. 複合カルボキシラーゼ欠損症

出生直後から重篤な代謝性アシドーシスを呈した症例に対し、緊急検査を実施した。C50H 高値、C3 高値、有機酸分析所見から複合カルボキシラーゼ欠損症が強く疑われ、迅速なビオチン大量投与が行われた。

結果として病態は安定し、後日 HCS 欠損症と診断された。本症例は、迅速な検査連携と情報共有体制の重要性を明確に示した。

8. グルタル酸尿症Ⅱ型

新生児マススクリーニング前に発症し、低血糖や意識障害を呈した症例であった。タンデムマス検査では C8、C10 を含む幅広いアシルカルニチン高値を示し、尿中有機酸分析所見と併せて診断に至った。一部症例ではリボフラビン治療が有効であり、治療可能性を踏まえた早期診断の意義が示された。

9. カルニチントランスポーター異常症

C0 低値を契機とした依頼であり、血中および尿中カルニチン測定を組み合わせ、RRFC、RAFCC を算出することで二次性カルニチン欠乏症との鑑別を行った。

依頼検査により疾患疑いを指摘し、遺伝子診断に繋げることができた。

10. VLCAD 欠損症

横紋筋融解症や高 CK 血症を呈する思春期～成人期症例に対し、依頼検査が行われた。C14:1 および C14:1/C2 比高値を指標として疑いを指摘し、多くが確定診断に至った。

本疾患は新生児期発症型と遅発型が存在し、新生児マススクリーニングを補完する生涯対応型検査体制の必要性を示している。

11. ガラクトース血症

新生児マススクリーニング要精密検査例として依頼が行われた。既に食事療法が開始されていたため代謝物高値は認めない場合でも、GALE 活性低下によりⅢ型と診断された。

末梢型と全身型の鑑別が重要であり、依頼検査が診断確定に寄与した。

12. ムコ多糖症

北海道希少疾患早期診断ネットワークによる追加検査で要精密検査となった症例に対し、尿中グリコサミノグリカン測定を実施した。いずれも高値を示し、ムコ多糖症Ⅱ型と診断された。

新生児マススクリーニング対象外疾患に対しても、補完的検査として有用であることが示された。

D. 考察

本事業における依頼検査件数は、事業開始当初から緩やかな減少傾向を示したが、これは札幌市における出生数減少の影響が大きいと考えられた。一方で、事業終了時点においても年間 500 件台の依頼が継続しており、治療中患者のフォローアップを含め、依頼検査に対する一定の医療需要が存在していた。

依頼内容としては、タンデムマス検査および

尿中有機酸分析が多く、これらは多様な代謝異常症を一度に評価できる検査として、診断補助や鑑別の初期段階で特に有用であった。一方、検査結果の解釈には、異化亢進や投与薬剤など臨床状況の影響を考慮する必要があり、専門的知見を有する組織体制およびコンサルタント医との連携が不可欠であった。

年齢別では、初回依頼は 1 歳未満が最多であったが、10 歳以上の症例も一定数認められた。これには、新生児マススクリーニング時には異常を示さず、成育期以降に発症した脂肪酸代謝異常症などが含まれていた。これらの結果から、新生児期に限定されない補完的検査体制の重要性が示唆された。

検査結果の大半は異常なしまたは非特異的変動であったが、約 1%の症例において新生児マススクリーニング関連疾患等の疑いが指摘された。この割合は、過剰診断を伴わず、必要な症例を適切に拾い上げていることを示す妥当な水準と考えられた。

以上より、本事業は新生児マススクリーニングを補完し、遅発例や治療中患者の診療を支援する体制として有用であった。今後は、同様の依頼検査機能を持続的に維持・継承する体制整備が求められる。

E. 結論

本事業により、

- ・ 新生児マススクリーニング陰性例
- ・ 遅発型・軽症型疾患
- ・ 治療中患者の継続フォロー

に対して、迅速かつ専門的な診断補助が可能であった。

特に、シトリン欠損症や VLCAD 欠損症など、新生児期以外に症状が顕在化する疾患において、依頼検査体制が診断に直結した意義は大きい。

一方で、本事業は自治体独自の取り組みであり、全国的には同様の検査受入体制が十分に整

備されていないという課題も明らかとなった。

本研究から、新生児マススクリーニングを補完する 二次・三次的な依頼検査体制は、

- 希少疾患の早期診断
 - 医療格差の是正
 - 小児期から成人期への移行医療の質向上
- に寄与することが示唆された。今後は、
- 国レベルでの検査ネットワーク整備
 - 専門人材の育成
 - 既存スクリーニング制度との役割分担の明確化
- が求められる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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. 札幌市医師会医学会誌 2025;50:21-22.
- 2) 石川貴雄, 野町祥介, 宮北佳恵, 八田智宏, 長尾雅悦, 田中藤樹, 小杉山清隆. 新生児マススクリーニング関連疾患依頼検査事業における代謝異常検査のまとめについて. 札幌市衛研年報 2025;52:53-70.
- 3) 野町祥介, 石川貴雄, 宮北佳恵, 八田智宏, 田中藤樹, 小杉山清隆, 石井玲, 森川俊太郎, 長尾雅悦. 2024 年度新生児マススク

リーニング事業成績 札幌市衛研年報
2025;52:71-76.

2. 学会発表

- 1) 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心理社会的課題. 第128回日本小児科学会学術集会, 名古屋市, 2025. 4. 18-20.
- 2) 長尾雅悦, 阿部二郎, 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にて発見される偽陽性や軽症例とその課題. 日本遺伝カウンセリング学会, 札幌市, 2025. 8. 1-3.
- 3) 長尾雅悦, 阿部二郎, 田中藤樹, 小杉山清隆. 北海道における公費及び新規疾患に対する新生児マススクリーニングと精密検査 第22回東北・北海道代謝異常症研究会, 仙台市, 2025. 7. 18.
- 4) 長尾雅悦, 阿部二郎, 田中藤樹, 小杉山清隆. 北海道における公費及び新規疾患に対する新生児マススクリーニングと精密検査. 日本マススクリーニング学会, 名古屋市, 2025. 10. 23-24.
- 5) Masayoshi Nagao, Jiro Abe, Toju Tanaka. New developments in neonatal mass screening for homocystinuria. ICIEM 2025, Kyoto, 2026. 9. 2-6.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む) 該当案件なし

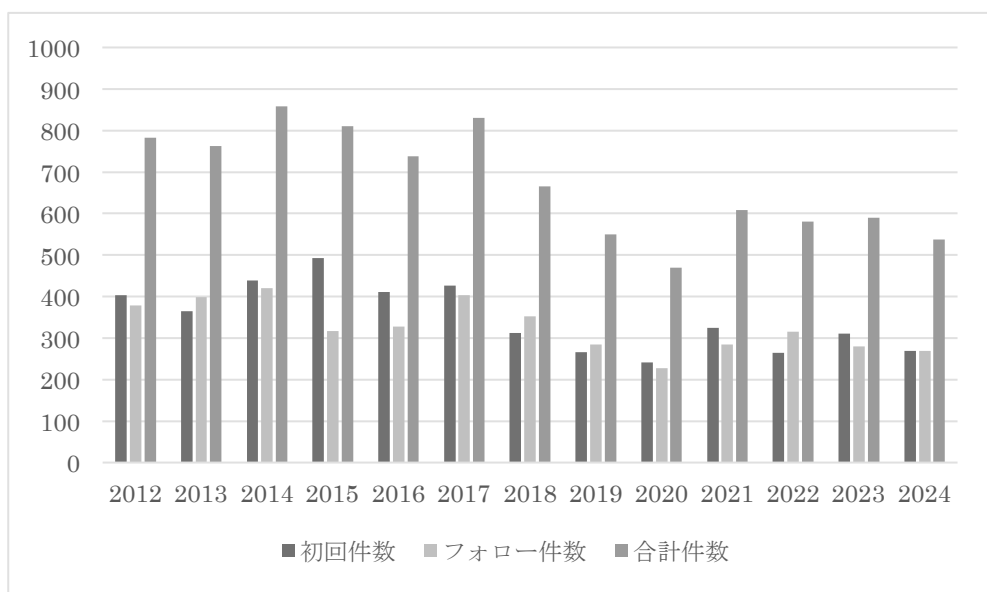


図 1. 新生児マススクリーニング関連疾患に対する依頼検査件数の年次推移
(2012-2024 年度)

本図は、新生児マススクリーニング関連疾患に対する依頼検査件数を示す。
フォローアップには、治療効果確認および経過観察を目的とした検査が含まれる。

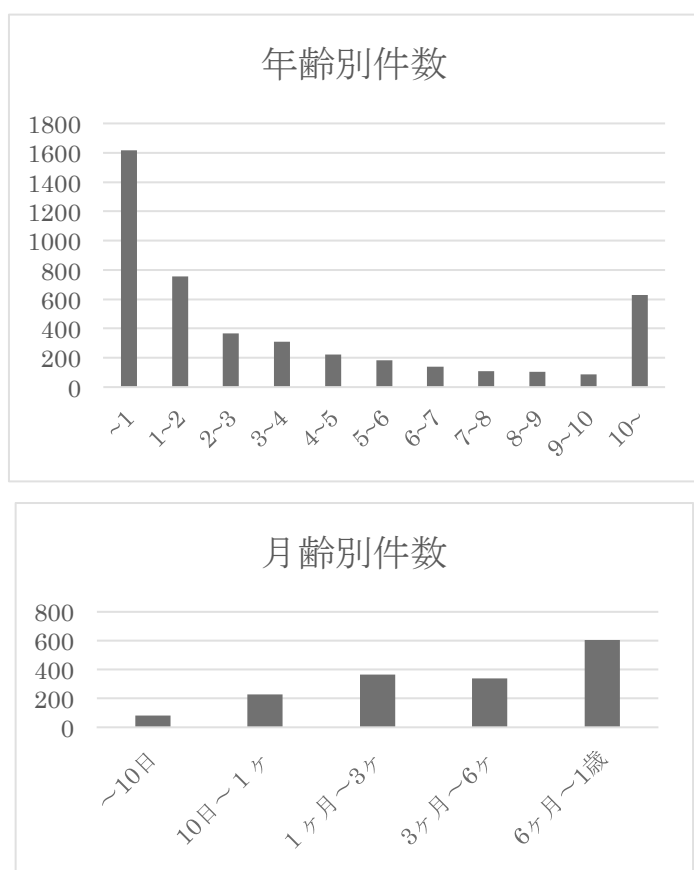


図 2. 初回依頼症例における年齢分布

初回依頼症例の約 3 分の 1 は 1 歳未満であったが、10 歳以上の症例も 14% を占めており、
新生児マススクリーニング陰性例や遅発型疾患が一定数存在することが示された。

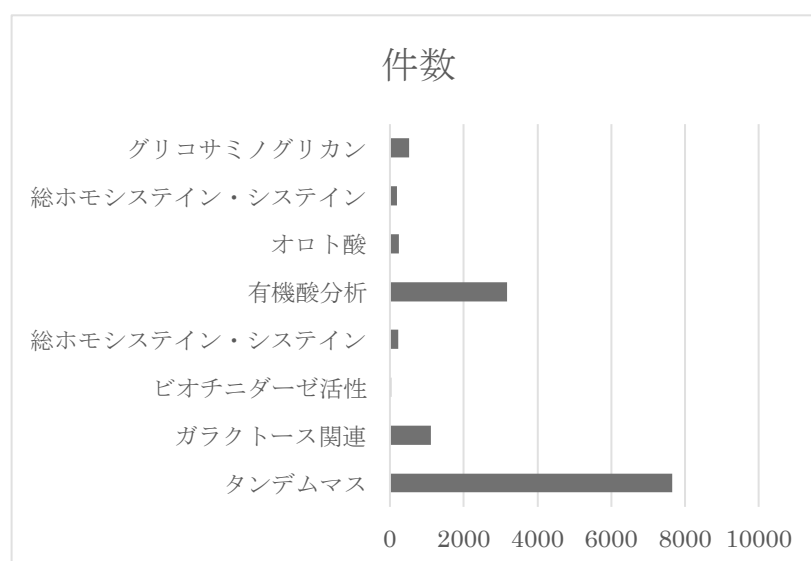


図3 検査項目別依頼件数

表1. 各年度の検査結果所見別の件数

年度	検査所見		
	1	2	3
2012	355	39	4
2013	292	60	7
2014	372	57	13
2015	394	83	6
2016	344	49	4
2017	357	59	4
2018	267	36	3
2019	227	34	2
2020	212	27	0
2021	277	28	3
2022	224	34	2
2023	251	45	3
2024	228	28	2
計	3800	579	53
初回依頼件数に対する割合 (%)	84	12.8	1.2

検査所見1：異常所見なし 検査所見2：非特異的変動

検査所見3：疾患疑い（新生児マススクリーニング関連疾患
またはそれに準じる希少疾患の疑い）