

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

分担研究課題名  
新生児マススクリーニングに関する研究

分担研究者： 但馬 剛（国立成育医療研究センター研究所マススクリーニング研究室・室長）

研究要旨

公的事業としての新生児マススクリーニングは、有用性検証や対象拡大などのための仕組みを備える必要がある。前年度に引き続き、(1)発見患者情報の集約・追跡、(2)脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積、(3)新規スクリーニング対象疾患選定の評価基準策定に取り組んだ。(1)は自治体事業ゆえの制約が大きい、成育基本法の成立を、理解・協力が得られる自治体の増加に繋げたい。

研究協力者氏名

岡田 賢  
広島大学大学院医系科学研究科  
小児科学・教授  
香川 礼子  
広島大学病院小児科・助教  
佐倉 文祥  
広島大学大学院医系科学研究科  
小児科学・大学院生  
原 圭一  
国立病院機構呉医療センター小児科・医長  
宇都宮 朱里  
県立広島病院小児科・部長  
重松 陽介  
福井大学医学部医学科・客員教授  
湯浅 光織  
福井大学医学部小児科・特命助教  
山口 清次  
島根大学医学部医学科・客員教授  
此村 恵子  
国立保健医療科学院  
保健医療経済評価研究センター・研究員

とはなっていない。このような現状下で、事業の有用性評価の資料として、可能な限りの患者情報を集める。

2) 脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積

脂肪酸代謝異常症は、長時間の空腹回避など低コストの方法で、重度障害～死亡に至りうる危険な急性発症を予防できる、新生児マススクリーニングの好適疾患群である。中でも我が国での頻度が比較的高い MCAD 欠損症・VLCAD 欠損症・CPT2 欠損症について、我々はアシルカルニチン分析・酵素機能評価・遺伝子解析による確定検査を提供しており、臨床病型・発症リスクの大きさを評価するための生化学所見・残存酵素機能・遺伝子型のデータを集積する。

3) 新規スクリーニング対象疾患を選定するための評価基準の策定

新たな検査法や治療法の実用化を受けて、新生児マススクリーニングの新規対象候補疾患が増加しているが、公的事業化の明確な仕組みはないのが現状である。我が国の実情に即した選定基準を明確にする必要がある。

A. 研究目的

1) 現行新生児マススクリーニングによる発見患者情報の集約と追跡

現行の新生児マススクリーニングは自治体事業（都道府県・政令市）であり、全国のスクリーニング発見患者情報を集約・追跡する仕組みは確立していない。昨年度、その前提となる「受検時の説明・同意書類の標準化案」を策定したが、自治体事業への採用が直ちに進む状況

B. 研究方法

1) 現行新生児マススクリーニングによる発見患者情報の集約と追跡

各自治体に選任を依頼している、新生児マススクリーニングに関する情報を取りまとめる「中核医師」を対象として、2020 年度発見患者の診断病名と、2018 年度発見患者の予後情報に関するアンケート調査を実施した。

## 2) 脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積

全国各地の新生児マススクリーニングあるいは各種症状の精査で、MCAD 欠損症・VLCAD 欠損症・CPT2 欠損症が疑われた症例について、血清アシルカルニチン分析・リンパ球酵素活性測定・単核球脂肪酸代謝能測定・遺伝子解析を実施した。

## 3) 新規スクリーニング対象疾患を選定する

ための評価基準の策定

前年度に作成した評価項目リストの原案について、新規疾患スクリーニングに取り組んでいる専門家にて、階層分析法の手法である各項目同士の「一対比較」を試行した。その結果を基に、一部の評価項目に修正を加えて確定させた。

大項目 1. 疾患の疫学・自然歴が明らかである

>中項目×3>小項目 12

大項目 2. 検査方法が確立している

>中項目×6 >小項目 18

大項目 3. 治療方法が確立している

>中項目×3 >小項目 9

大項目 4. 継続的な診療体制が整っている

>中項目×2 >小項目>6

大項目 5. 診断や治療にかかる費用に対して

見合った治療効果が得られる

>中項目なし

これについて、医療系学会・団体、患者家族会、医療系学生、自治体母子保健所管部門等を対象とするウェブアンケート方式で、階層分析法の手法である各項目同士の「一対比較」データを収集した（令和4年4月まで継続中）。

（倫理面への配慮）

発見患者情報調査および脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積については、国立成育医療研究センターの承認を得て実施した。

新規スクリーニング対象疾患選定基準に関する「一対比較」ウェブアンケートは、国立保健医療科学院の承認を得て実施した。

## C. 研究結果

### 1) 現行新生児マススクリーニングによる発見患者情報の集約と追跡

28 都道府県（政令市分を含む）から回答が

得られた（回収継続中）。

◎2020 年度発見患者：総数 50（頻度 1/7, 177）

アミノ酸代謝異常症 24 例

高フェニルアラニン血症 12 例

シトルリン欠損症 6 例

シトルリン血症 1 型 2 例 他

有機酸代謝異常症 14 例

プロピオン酸血症 8 例

メチルマロン酸血症 2 例

メチルクロトニルグリシン尿症 2 例 他

脂肪酸代謝異常症 12 例

MCAD 欠損症 6 例

VLCAD 欠損症 4 例

CPT2 欠損症・CPT1 欠損症 各 1 例

◎2018 年度発見患者：

前回の調査で回答のあった 71 症例のうち 28 例について、3 年後の経過追跡調査への回答が得られた。

軽度発達遅延 7 例

プロピオン酸血症 3 例

シトルリン血症 1 型 2 例

メチルクロトニルグリシン尿症 1 例

CACT 欠損症 1 例

他は経過良好となっていた。

## 2) 脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積

酵素活性による診断（罹患例数/測定例数）

MCAD (2/3), VLCAD (1/7), CPT2 (2/5)

遺伝子解析による診断（罹患例数/測定例数）

MCAD (3/6), VLCAD (8/23), CPT2 (0/4)

\* MCAD 罹患例中 1 例は酵素活性・遺伝子解析双方で診断した。

## 3) 新規スクリーニング対象疾患を選定するための評価基準の策定

専門家集団による試行(n=19)では、予想通り「早期治療の有効性」や「費用対効果」に関する項目の評価が高くなっていた一方、「自然歴が明らかでないこと」や「診療ガイドラインが整っていること」など、低評価に過ぎると思われる項目が見受けられた。「一対比較」は回答者の意思を反映する性質があるため、そのような条件が揃う以前から、新規疾患スクリーニングの実現を目指してきた専門家集団による評価ゆへの偏りと考えられた。

一対比較への参加者の属性を多様化したウェブアンケートの中間集計 (n=106) では、このような偏りが緩和された結果が得

られている。

#### D. 考察

医学研究・医療技術の進歩によって新生児マススクリーニングがカバーする疾患領域が拡大し、これについては新規対象疾患の選定・公的事業化に関する仕組みづくりが始まっているが、事業の有用性の検証

(それに必要となる情報集約)に関する制度設計は不十分な状況が続いている。成育基本法の成立によって各自治体は、新生児マススクリーニングの事業主体として、発見患者の経過を評価する責務を負うことになったが、稀少疾患が対象であるため、個々の自治体で十分な知見を得るのは困難で、全国での集約が望まれる。

#### E. 結論

新生児マススクリーニングの対象は多様な稀少疾患群であるため、対象疾患選定から事業評価までの全体を視野に入れて、自治体の枠を超えた仕組みづくりを進める必要がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 香川礼子, 但馬剛, 佐倉文祥, 原圭一, 田中広美, 藤原紗季, 吉井千代子, 岡田賢. 新生児マススクリーニングでガラクトース血症を契機に発見された胆道閉鎖症の3例. 日本マススクリーニング学会誌, 2021;31(1):33-39.
- 2) 増田知佳, 坊亮輔, 栗野宏之, 小林弘典, 但馬剛, 飯島一誠. ピボキシル基含有抗菌薬内服母体から出生したイソ吉草酸血症の1例. 日本マススクリーニング学会誌, 2021;31(1):41-47.
- 3) Tajima G, Kagawa R, Sakura F, Nakamura-Utsunomiya A, Hara K, Yuasa M, Hasegawa Y, Sasai H, Okada S. Current perspectives on neonatal screening for propionic acidemia in Japan: an unexpectedly high incidence of patients with mild disease caused by a common

*PCCB* variant, *Int J Neonatal Screen*, 2021;7(3):35, doi: 10.3390/ijns7030035.

- 4) Kagawa R, Tajima G, Maeda T, Sakura F, Nakamura-Utsunomiya A, Hara K, Nishimura Y, Yuasa M, Shigematsu Y, Tanaka H, Fujihara S, Yoshii C, Okada S. Pilot study on neonatal screening for methylmalonic acidemia caused by defects in the adenosylcobalamin synthesis pathway and homocystinuria caused by defects in homocysteine remethylation. *Int J Neonatal Screen*, 2021;7(3):39, doi: 10.3390/ijns7030039.
- 5) Shigematsu Y, Yuasa M, Ishige M, Nakajima H, Tajima G. Development of second-tier liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis for expanded newborn screening in Japan. *Int J Neonatal Screen*, 2021;7(3):44, doi: 10.3390/ijns7030044.
- 6) 山口清次, 但馬剛. 自治体の枠を超えた新生児スクリーニングの標準化・効率化. 公衆衛生情報, 2021;51(3):10-12.
- 7) 但馬剛, 笹井英雄. 新生児マススクリーニングと治療の最前線: プロピオン酸血症. 遺伝子医学, 2021;11(3):49-55.
- 8) 但馬剛. 新規疾患の新生児マススクリーニングに関する海外と我が国の現状と課題. 日本マススクリーニング学会誌, 2021;31(3):11-21.
- 9) 但馬剛, 此村恵子. 新規疾患の新生児マススクリーニングに関する海外と我が国の現状と課題. 日本小児科学会雑誌, 2022;126(1):25-34.
- 10) 但馬剛. 新生児マススクリーニングの対象疾患拡充に関する現状と展望. 日本新生児成育医学会雑誌, 2022;34(1):35-40.
- 11) Nohara F, Tajima G, Sasai H, Makita Y. MCAD deficiency caused by compound

heterozygous pathogenic variants in ACADM. Hum Genom Var, 2022;9(1):2, doi: 10.1038/s41439-021-00177-3.

- 12) Sugihara K, Yuasa M, Isozaki Y, Hata I, Ohshima Y, Hamazaki T, Kakiuchi T, Arao M, Igarashi N, Kotani Y, Fukuda T, Kagawa R, Tajima G, Shigematsu Y. Severity estimation of very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency via <sup>13</sup>C-fatty acid loading test. Pediatr Res, 2022 Feb 8. doi: 10.1038/s41390-022-01979-z.

## 2. 学会発表

- 1) 佐倉文祥, 香川礼子, 宇都宮朱里, 原圭一, 但馬剛, 岡田賢. MCAD 欠損症・VLCAD 欠損症の予後調査. 第 124 回日本小児科学会学術集会, 京都市, 2021/4/16.
- 2) 香川礼子, 但馬剛, 佐倉文祥, 宇都宮朱里, 原圭一, 湯浅光織, 重松陽介, 笹井英雄, 岡田賢. 心筋症・QT 延長症候群におけるプロピオン酸血症罹患状況の調査. 第 124 回日本小児科学会学術集会, 京都市, 2021/4/17.
- 3) 森田理沙ほか: 新生児マススクリーニングで発見されたプロピオン酸血症患者における心臓合併症の検討-軽症プロピオン酸血症患者の長期予後解明に向けた取り組み. 第 57 回日本小児循環器学会学術集会, 奈良市, 2021/7/9-11.
- 4) 知念安紹, 仲村貞郎, 名嘉山賀子, 吉田朝秀, 高山良野, 原圭一, 但馬剛, 柳久美子, 要匡, 中西浩一. 沖縄県の新生児タンデムマススクリーニング前後の脂肪酸代謝異常症. 第 48 回日本マススクリーニング学会学術集会, 千葉市, 2021/9/17.
- 5) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. 新規スクリーニング対象疾患の選定基準策定に関する検討. 第 48 回日本マススクリーニング学会学術集会, 千葉市, 2021/9/17.
- 6) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. 新生児マススクリーニング新規対象疾患の選定基準策定に関する検討. 日本人類遺伝学会第 66 回大会, 横浜市, 2021/10/14.
- 7) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. 新規スクリーニング対象疾患の選定基準策定に関する検討. 第 62 回日本先天代謝異常学会学術集会, 名古屋市, 2021/11/6.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

## G. 知的財産権の出願・登録状況 該当案件なし。