

# 新生児スクリーニング検査

## ■検査を指導した先生

- 阿部裕一**  
国立成育医療研究センター神経内科診療部長
- 石毛美夏**  
日本大学病院小児科科長・准教授
- 今井耕輔**  
防衛医科大学校小児科学講座教授
- 大石公彦**  
東京慈恵会医科大学小児科学講座教授
- 鹿島田健一**  
国立成育医療センター内分泌・代謝科診療部長
- 小林正久**  
東京慈恵会医科大学小児科学講座准教授
- 齋藤加代子**  
東京女子医科大学ゲノム診療科特任教授
- 杉原茂孝**  
東京女子医科大学名誉教授
- 谷垣伸治**  
東京産婦人科医会理事
- 松本和紀**  
東京産婦人科医会会長
- 村田光範**  
東京女子医科大学名誉教授
- (協力)  
東京都  
東京産婦人科医会  
都内精密検査・治療機関

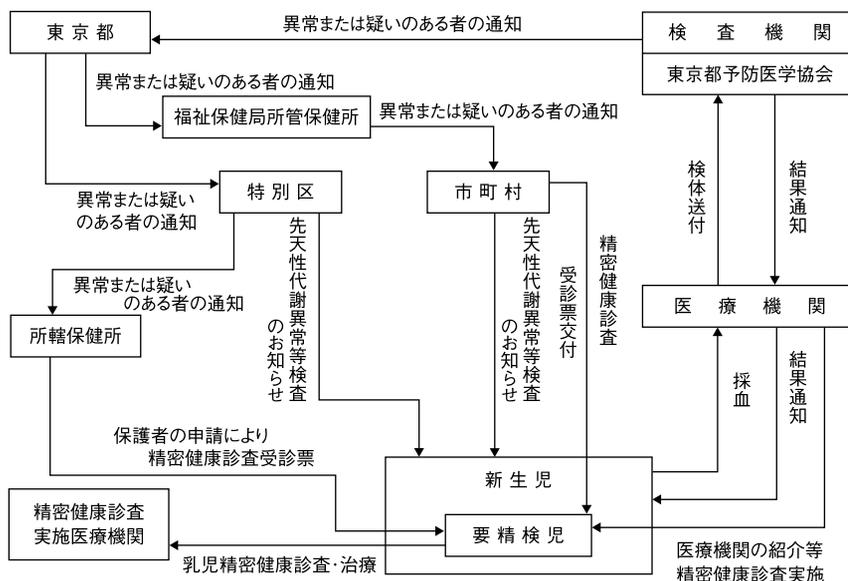
## ■検査の対象およびシステム

新生児スクリーニング検査は東京都内の新生児を対象に1974(昭和49)年9月から開始した。検査は下図のシステムで実施している。採血医療機関は新生児の血液を乾燥ろ紙血液とし、東京都予防医学協会(本会)に郵送する。検査結果は本会から採血医療機関に報告し、陽性となった新生児は精密健康診査実施医療機関で確定診断され、治療と指導が行われる。検査費用は1977年度から国の公費となり、2001(平成13)年度からは一般財源化により東京都の公費として運用されている。

検査の対象疾患は、開始当初はアミノ酸代謝異常症2疾患であったが、徐々に範囲を広げ、1993年度からはアミノ酸代謝異常症3疾患、糖質代謝異常症1疾患、内分泌疾患である先天性甲状腺機能低下症および副腎過形成症の6疾患となった。

2012年度からタンデムマス法を用いた新しい検査方法の導入により、アミノ酸代謝異常症に2疾患を追加し、新たに7疾患の有機酸代謝異常症、4疾患の脂肪酸代謝異常症を対象として、計19疾患のスクリーニングに拡大された。また、2018年度からは脂肪酸代謝異常症に1疾患が追加され、計20疾患のスクリーニングを実施している。さらに、2023(令和5)年度からは有償の拡大新生児スクリーニングを開始した。

検査システム



# 新生児の先天性代謝異常症のスクリーニング成績

東京都予防医学協会母子保健検査部

## はじめに

新生児スクリーニング検査の対象疾患は、先天性代謝異常症と先天性内分泌疾患(先天性甲状腺機能低下症および先天性副腎過形成症)に大別される。本稿では先天性代謝異常症のスクリーニング検査について述べる。

東京都予防医学協会(本会)は、1974(昭和49)年9月から東京産婦人科医会(医会/旧東京母性保護医協会)の協力を得て、検査費受検者負担により、先天性代謝異常症のスクリーニングを開始した。当初はアミノ酸代謝異常症であるフェニルケトン尿症とホモシスチン尿症の2疾患についてガスリー法によるスクリーニングを行っていた。1976年度からはアミノ酸代謝異常症のメープルシロップ尿症および糖質代謝異常症のガラクトース血症、1977年度からはアミノ酸代謝異常症のヒスチジン血症を対象疾患に追加した。

1977年度にはこの5疾患の検査費が公費化され、都道府県・政令市を実施主体として全国的に実施されるようになった。1993(平成5)年度にはヒスチジン血症がスクリーニング対象疾患から除かれ4疾患となった。

一方、先天性代謝異常症の新しい検査法であるタンデム質量分析計(タンデムマス)を用いた新生児スクリーニング検査(タンデムマス法)によって、アミノ酸代謝異常症5疾患(従来の3疾患を含む)、有機酸代謝異常症7疾患および脂肪酸代謝異常症4疾患の計16疾患について、早期発見が可能であるこ

と、見逃し例が極めて少ないこと、早期治療により心身障害の予防または軽減が期待できることが明らかになった。このことから、2011年3月に厚生労働省母子保健課長通達によって本法の導入が推奨された。そのため、東京都では2012年4月からタンデムマス法を正式に導入し、先天性代謝異常症のスクリーニング対象疾患はそれまでの4疾患から一挙に17疾患に拡大した。そして新たに2018年4月から、今までタンデムマス法2次スクリーニング対象疾患(タンデムマス2次対象疾患)と位置づけられてきた脂肪酸代謝異常症のカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII欠損症が追加され、現在18疾患を対象に検査が行われている。

本会は東京都の委託を受け、はじめは都立病産院以外の都内の病産院で出生した新生児(都内全出生児のおよそ90%)について、2000年からは都立病産院を含む都内のすべての病産院で出生した新生児のスクリーニングを受託するようになり、現在に至っている。

本稿では、2023(令和5)年度の先天性代謝異常症スクリーニングの実施状況とその成績等について報告する。

## スクリーニング方法

スクリーニング対象は都内の病産院で出生した新生児である。検体は新生児のかかとから採血した少量の血液をろ紙に染み込ませて室温乾燥させた乾燥ろ紙血液である。これまで日齢4~6日(生まれた日

表1 東京都における先天性代謝異常検査の対象疾患と判定基準

(2023年度)

検査法	スクリーニング対象疾患	再採血を依頼する基準値	直接精密検査を依頼する暫定基準値	
タンデムマス法	アミノ酸代謝異常症 5疾患	フェニルケトン尿症 (PKU)	Phe > 180 $\mu$ mol/L (LC/MS/MS)	Phe > 360 $\mu$ mol/L (LC/MS/MS)
		高フェニルアラニン血症 (HPA)		
		メーブルシロップ尿症 (MSUD)	Leu+Ile > 350 かつ Val > 250 $\mu$ mol/L かつ Leu > 267 $\mu$ mol/L (LC/MS/MS)	Leu > 457.8 $\mu$ mol/L (LC/MS/MS)
		ホモシスチン尿症 (HCU)	Met > 80 $\mu$ mol/L (LC/MS/MS)	Met > 268.4 $\mu$ mol/L (LC/MS/MS)
		シトルリン血症 I 型 (Cit I)	Cit > 100 $\mu$ mol/L (LC/MS/MS)	Cit > 200 $\mu$ mol/L (LC/MS/MS)
	有機酸代謝異常症 7疾患	アルギニノコハク酸尿症 (ASA)	Cit > 100 $\mu$ mol/L かつ ASA > 1.5 $\mu$ mol/L (LC/MS/MS)	Cit > 200 $\mu$ mol/L かつ ASA > 5.0 $\mu$ mol/L (LC/MS/MS)
		1次スクリーニング対象疾患		
		プロピオン酸血症 (PA)	C3/C2 > 0.25 かつ C3 > 3.60 nmol/mL	C3/C2 > 0.25 かつ C3 > 8.00 nmol/mL
		メチルマロン酸血症 (MMA)		
		イソ吉草酸血症 (IVA)	C5 > 1.00 nmol/mL	C5 > 5.00 nmol/mL かつ 抗生剤未使用を確認
		グルタル酸血症 I 型 (GA-I)	C5-DC > 0.25 nmol/mL	(未定)
		複合カルボキシラーゼ欠損症 (MCD)		
	脂肪酸代謝異常症 5疾患	メチルクロトニルグリシン尿症 (MCCD)	C5-OH > 1.00 nmol/mL	C5-OH > 2.00 nmol/mL
		3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症 (HMG)		
		中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症	C8 > 0.30 nmol/mL かつ C8/C10 > 1.00	C8 > 0.60 nmol/mL かつ C8/C10 > 1.40
		極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症	C14:1 > 0.40 nmol/mL かつ C14:1/C2 > 0.013	C14:1 > 0.40 nmol/mL かつ C14:1/C2 > 0.020
		カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I (CPT-I) 欠損症	C0/(C16+C18) > 100	C0/(C16+C18) > 100 かつ C0 > 100nmol/mL かつ C16 < 1.0nmol/mL
	2次スクリーニング対象疾患	カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II (CPT-II) 欠損症	(C16+C18:1)/C2 > 0.40 かつ C14/C3 > 0.41	(C16+C18:1)/C2 > 0.40 かつ C14/C3 > 0.41
		三頭酵素 / 長鎖 3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素 (TFP/LCHAD) 欠損症	C16-OH > 0.050 かつ C18:1-OH > 0.050 nmol/mL	(未定)
		アミノ酸代謝異常症 1疾患	シトルリン欠損症	Cit > 40 $\mu$ mol/L
有機酸代謝異常症 1疾患		$\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症 (3-KT)	C5-OH > 0.60 かつ C5:1 > 0.09 nmol/mL	(未定)
糖質代謝異常症 1疾患	脂肪酸代謝異常症 2疾患	カルニチントランスポーター異常症 (CTD)	C0 < 8.00 nmol/mL	C0 < 6.00 nmol/mL
	グルタル酸血症 II 型 (GA-II)	C8 > 0.30 nmol/mL かつ C10 > 0.50 nmol/mL	C8 > 0.30 かつ C10 > 1.00 nmol/mL で、C4 ~ C18, C14:1, C18:1 が全般に上昇	
酵素法	糖質代謝異常症 1疾患	ガラクトース	8.0 mg/dL 以上	ガラクトース 20.0mg/dL 以上
		ガラクトース-1-リン酸	25.0 mg/dL 以上	(未定)
		ガラクトース-1-リン酸-ウリジルトランスフェラーゼ活性	蛍光発色なし	(未定)
		UDP-ガラクトース-4-エピメラーゼ活性	蛍光発色なし	(未定)

(注) Phe= フェニルアラニン, Leu= ロイシン, Ile= イソロイシン, Val= バリン, Met= メチオニン, Cit= シトルリン, ASA= アルギニノコハク酸, C0= 遊離カルニチン, C2= アセチルカルニチン, C3= プロピオニルカルニチン, C5= イソバレリルカルニチン, C5:1 = チグリルカルニチン, C5-DC=グルタリルカルニチン, C5-OH= 3-ヒドロキシイソバレリルカルニチン, C8= オクタノイルカルニチン, C10= デカノイルカルニチン, C14 = ミリストイルカルニチン, C14:1 = ミリストレイルカルニチン, C16= パルミトイルカルニチン, C16-OH= 3 ヒドロキシパルミトイルカルニチン, C18= ステアロイルカルニチン, C18:1 = オレイルカルニチン, C18:1-OH= 3 ヒドロキシオレイルカルニチン

表2 初回採血検体の検査方法

(2023年度)

対象疾患	検査項目	初回検査	確認検査	2次検査	
アミノ酸代謝異常症	アミノ酸	タンデムマス法*1	タンデムマス法*1	LC/MS/MS法*2	
有機酸代謝異常症	アシルカルニチン	タンデムマス法*1	タンデムマス法*1	LC/MS/MS法*2, GC/MS法*3	
脂肪酸代謝異常症	アシルカルニチン	タンデムマス法*1	タンデムマス法*1		
糖質代謝異常症 (ガラクトース血症)	ガラクトース (Gal)	酵素法	酵素法		
	ガラクトース-1リン酸 (Gal-1-P)				
	ガラクトース-1-リン酸- ウリジルトランスフェラーゼ活性	ポイトラー法	ポイトラー法		ポイトラー法
	UDP-ガラクトース-4- エピメラーゼ活性				エピメラーゼ法

(注) \*1 タンデム質量分析法, \*2 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法, \*3 ガスクロマトグラフィー質量分析法

を0日とする)の間に採血するとされてきた。しかし2021年10月の郵便法改定によって普通郵便の翌日配達が無効となり、検査施設への郵送検体到着の遅れが生じたため、日本マススクリーニング学会では日本産婦人科医会を通じて日齢4日(生後96時間以上、120時間未満)の採血を推奨した<sup>1)</sup>。各病産院は乾燥ろ紙血を本会代謝異常検査センター宛てに郵送する。本会では受領した検体の状態や血液量などを確認してから検査を行う。

2023年度の先天性代謝異常症スクリーニングの対象疾患は前述の計18疾患である。表1に先天性代謝異常検査の対象疾患ごとの指標と再採血を依頼する基準値および直接精密検査を依頼する暫定基準値を示した。なお、表1に記載のあるタンデムマス2次対象疾患の4疾患は、タンデムマス1次対象疾患と指標が同じであることから発見され得る疾患である。

初回採血検体(初回検体)の検査方法を表2に示す。アミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、および脂肪酸代謝異常症の17疾患の初回検査はすべてタンデムマス法で行い、アミノ酸とアシルカルニチン(遊離カルニチンを含む)を測定する。初回検査でアミノ酸代謝異常症が疑われた場合には、タンデムマス法による確認検査および液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法(LC/MS/MS法)による2次検査を行う。初回検査で有機酸代謝異常症と脂肪酸代謝異常症が疑われた場合には、タンデムマス法に

よる確認検査を行い、場合によってはLC/MS/MS法による2次検査を行う。なお、アミノ酸代謝異常症の2次検査法は2017年度までは高速液体クロマトグラフィー法(HPLC法)で行っていたが、2018年度からLC/MS/MS法へ変更し、より精度の高い検査を行っている<sup>2)</sup>。

ガラクトース血症は2016年度から検査方法の運用を変更し、新たに確立したポイトラー法の半定量方法<sup>3)</sup>を導入した。初回検査は、酵素法によりガラクトースとガラクトース-1-リン酸の定量検査を行う。初回検査で陽性を示した検体の確認検査は酵素法を行い、さらに2次検査にガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ活性の強弱を検査するポイトラー法の半定量法、およびUDP-ガラクトース-4-エピメラーゼ活性の有無を確認するエピメラーゼ法を行う。哺乳不良児では、初回検査として酵素法に加えポイトラー法の半定量法を行う。

再採血検体の検査は、いずれも確認検査と同様の検査を行う。

## スクリーニング成績

### [1] スクリーニング成績

2023年度の採血医療機関としての登録病産院数は376施設で、このうちの227施設(60.4%)からスクリーニング検体が送付された。

検体受付時の確認において、検査に不相当と判

断された検体数は32件で、その内訳は採血日数不足(日齢0から2日での採血)2件、採血量不足12件、採血ろ紙検体の汚染2件、その他(採血から受付までの日数超過など)16件であった。これら32件すべてで取り直しが実施され、新たに送付された検体を用いて検査が行われた。

2023年度のスクリーニング成績を表3に示した。初回検査数は82,116件で、2022年度に比べて2,180件減少した。再採血を依頼した数は133件(0.162%)で、その内訳はアミノ酸代謝異常症検査12件(0.015%)、有機酸代謝異常症検査88件(0.107%)、脂肪酸代謝異常症検査16件(0.019%)、糖質代謝異常症(ガラクトース血症)検査17件(0.021%)であった。精密検査を依頼した数は30件(0.037%)であり、初回検査時に精密検査となった数が11件(0.013%)で再採血から精密検査となった数は19件(0.023%)であった。これら精密検査のうち、タンデムマス1次対象疾患またはガラクトース血症として診断された症例は6例

であった。その内訳はアルギニノコハク酸尿症1例、プロピオン酸血症2例、中鎖アシルCoA脱水素酵素(MCAD)欠損症1例、極長鎖アシルCoA脱水素酵素(VLCAD)欠損症2例であった。2023年度出生の児で先天性代謝異常症と診断されたスクリーニング時の検査結果は表4に示す通りであった。

精密検査の診断症例6例以外の24例のうち、13例は正常と診断され、11例は現時点(2024年11月)で未確定である。その結果、本スクリーニングの2023年度の1次対象疾患に対する陽性的中率は現時点で20.0%であった。

#### [2]スクリーニング開始からの成績

本会が1974年にスクリーニングを開始してから2023年度までの年度別スクリーニング成績を表5、現在のスクリーニング対象疾患の発見頻度を表6に示した。なお、2022年度以前の年報時には診断が確定していなかった精密検査対象者が2023年度に診断がついた場合、表5、表6および下記疾患数に追

表3 先天性代謝異常症のスクリーニング成績

項目	初回検査数	再採血依頼数 (%)	精密検査依頼数 (%)		対象疾患発見数 (%)	発見数内訳
			初検時	再検時		
アミノ酸代謝異常症	82,116	12 (0.015)	0 (0.000)	2 (0.002)	1 (0.001)	アルギニノコハク酸尿症 1
有機酸代謝異常症	82,116	88 (0.107)	3 (0.004)	10 (0.012)	2 (0.002)	プロピオン酸血症 2
脂肪酸代謝異常症	82,116	16 (0.019)	8 (0.010)	3 (0.004)	3 (0.004)	中鎖アシルCoA脱水素酵素 (MCAD) 欠損症 1 極長鎖アシルCoA脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症 2
糖質代謝異常症 (ガラクトース血症)	82,116	17 (0.021)	0 (0.000)	4 (0.005)	0 (0.000)	
合計		133 (0.162)	11 (0.013)	19 (0.023)	6 (0.007)	

表4 確認された疾患のスクリーニング時検査結果

症例	性別	出生時体重 (g)	初回採血日齢	初回検査結果	再採血検査結果	診断名
1	女	3,454	4	C14:1; 0.24nmol/mL, C14:1/C2; 0.017	C14:1; 0.08nmol/mL, C14:1/C2; 0.011	VLCAD 欠損症
2	男	2,856	4	C14:1; 0.39nmol/mL, C14:1/C2; 0.028	—	VLCAD 欠損症
3	女	3,080	4	Cit; 45.5 μmol/L, ASA; 4.4 μmol/L	Cit; 92.6 μmol/L, ASA; 10.5 μmol/L	アルギニノコハク酸尿症
4	男	2,494	4	C8; 1.33nmol/mL, C8/C10; 8.74	—	MCAD 欠損症
5	男	3,070	5	C3; 5.96nmol/mL, C3/C2; 0.37	—	プロピオン酸血症
6	女	2,779	4	C3; 5.25nmol/mL, C3/C2; 0.27	C3; 6.26nmol/mL, C3/C2; 0.59	プロピオン酸血症

加した。そのため、2022年度以前の年報と一致しない場合があるがご留意いただきたい。  
タンデムマス1次対象疾患の発見頻度は8,890人

に1人の割合であり、2次対象疾患であるシトリン欠損症、カルニチントランスポーター異常症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII欠損症

表5 先天性代謝異常症の年度別スクリーニング成績

(1974～2023年度)

年度	初回検査数	再採血依頼数	精密検査依頼数	対象疾患発見数	確認された疾患の内訳
1974～1980	415,861	1,790	108	59	PKU 5 ; HIS 54
1981～1985	559,138	1,357	174	89	PKU 2 ; HPA 3 ; HCU 1 ; HIS 73 ; GAL- II 2 ; GAL- III 8 ; [H-MET 2 ; ARG 1]
1986～1990	497,485	904	137	85	PKU 5 ; HPA 4 BH4 1 ; MSUD 1 ; GAL- II 5 ; GAL- III 10 ; HIS 59 ; [H-MET 1 ; Cit I 1]
1991～1995	463,719	667	79	46	PKU 9 ; HPA 6 ; HIS 21 ; HCU 2 ; GAL- II 1 ; GAL- III 7 ; [H-MET 1]
1996～2000	463,087	522	52	16	PKU 4 ; HPA 5 ; BH4 1 ; GAL- III 6 ; [H-MET 1]
2001～2005	470,316	893	67	22	PKU 1 ; HPA 6 ; BH4 1 ; MSUD 3 ; GAL- II 1 ; GAL- III 9 ; GAL- IV 1
2006～2010	491,918	794	81	15	PKU 3 ; HPA 4 ; MSUD 2 ; GAL- I 1 ; GAL- II 2 ; GAL- III 3
2011～2015	503,899	935	151	38	PKU 8 ; HPA 3 ; MSUD 2 ; HCU 1 ; PA 9 ; MMA 1 ; GA- I 1 ; M CCD 3 ; MCAD 欠損症 2 ; VLCAD 欠損症 2 ; TFP/LCHAD 欠損症 1 ; GAL- III 3 ; GAL- IV 2 ; シトリン欠損症* 2 ; CTD* 4 ; CPT- II 欠損症* 3 [H-MET 2]
2016	101,652	258	27	9	PKU 2 ; MSUD 2 ; PA 2 ; MCAD 欠損症 1 ; VLCAD 欠損症 2 ; CTD* 1 ; GA- II * 1
2017	98,456	86	21	8	HCU 1 ; M CCD 2 ; MCAD 欠損症 1 ; VLCAD 欠損症 4 ; シトリン欠損症* 1 ; CTD* 1
2018	95,832	120	29	10	PA 2 ; MMA 1 ; M CCD 1 ; VLCAD 欠損症 4 ; CPT- II 欠損症 1 ; GAL- III 1 ; シトリン欠損症* 1
2019	93,480	89	36	16	MSUD 1 ; Cit I 1 ; PA 2 ; MMA 2 ; M CCD 1 ; MCAD 欠損症 1 ; VLCAD 欠損症 5 ; GAL- III 1 ; GAL- IV 2 ; シトリン欠損症* 1
2020	89,202	112	32	9	PKU 1 ; PA 2 ; MMA 1 ; IVA 1 ; M CCD 1 ; CPT- II 欠損症 1 ; GAL- III 2
2021	89,550	124	27	15	ASA 1 ; PA 2 ; MMA 1 ; GA1 1 ; M CCD 2 ; MCD 欠損症 1 ; VLCAD 欠損症 6 ; GAL- II 1
2022	84,296	141	42	11	PKU 2 ; PA 2 ; GA1 1 ; MCAD 欠損症 1 ; VLCAD 欠損症 3 ; CPT- I 欠損症 1 ; GAL- IV 1
2023	82,116	133	30	6	ASA 1 ; PA 2 ; MCD 欠損症 1 ; VLCAD 欠損症 2
計	4,600,007	8,925	1,093	454	PKU 42 ; HPA 31 ; BH4 3 ; MSUD 11 ; HCU 5 ; Cit I 1 ; ASA 2 ; PA 23 ; MMA 6 ; IVA 1 ; GA- I 3 ; M CCD 10 ; MCD 1 ; MCAD 欠損症 7 ; VLCAD 欠損症 28 ; CPT- I 欠損症 1 ; CPT- II 欠損症 2 ; TFP/LCHAD 欠損症 1 ; HIS 207 ; GAL- I 1 ; GAL- II 12 ; GAL- III 50 ; GAL- IV 6 * シトリン欠損症 6 ; * CTD 7 ; * GA- II 1 ; * CPT- II 欠損症 3 (二次対象疾患期間の2012-2017年度) 対象外疾患 9 [H-MET 7 ; Cit I 1 ; ARG 1]

(注) PKU=フェニルケトン尿症;HPA=高フェニルアラニン血症;BH4=ビオプテリン欠乏症;MSUD=メーブルシロップ尿症;HCU=ホモシスチン尿症;Cit I=シトルリン血症I型;PA=プロピオン酸血症;MMA=メチルマロン酸血症;IVA=イソ吉草酸血症;GA-I=グルタル酸血症I型;GA-II=グルタル酸血症II型;M CCD=メチルクロトニルグリシン尿症;MCD=複合カルボキシルーゼ;MCAD=中鎖アシルCoA脱水素酵素;VLCAD=極長鎖アシルCoA脱水素酵素;TFP/LCHAD=三頭酵素/長鎖3-ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素;HIS=ヒスチジン血症;GAL-I=ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症;GAL-II=ガラクトキナーゼ欠損症;GAL-III=UDPガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症;GAL-IV=ガラクトースムタロターゼ欠損症;CTD=カルニチントランスポーター異常症;CPT-I=カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼI;CPT-II=カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII;MET=メチオニン血症;ARG=アルギニン血症

H- = 高 ; \* はタンデムマス法 2 次対象疾患 ; [] は対象外疾患

<対象疾患の推移>

1974～1975年度 2疾患 ; フェニルケトン尿症, ホモシスチン尿症  
1976年度 4疾患 ; フェニルケトン尿症, ホモシスチン尿症, メーブルシロップ尿症, ガラクトース血症  
1977～1993年度 5疾患 ; フェニルケトン尿症, ホモシスチン尿症, メーブルシロップ尿症, ガラクトース血症, ヒスチジン血症  
1993～2011年度 4疾患 ; フェニルケトン尿症, ホモシスチン尿症, メーブルシロップ尿症, ガラクトース血症  
2012～2017年度 17疾患 ; 表1のタンデムマス法1次スクリーニング対象疾患(16疾患)とガラクトース血症(1疾患)  
2018年度～ 18疾患 ; 表1のタンデムマス法1次スクリーニング対象疾患(17疾患)とガラクトース血症(1疾患)

(1次対象疾患導入以前に発見された例のみ) およびグルタル酸血症Ⅱ型を含めた全体の発見頻度は7,709人に1人の割合であった。一方、2次対象疾患は17例で、その内訳は、シトルリン欠損症6例、カルニチントランスポーター異常症7例、グルタル酸血症Ⅱ型1例、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼⅡ欠損症3例であった。カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼⅡ欠損症は2018年度からタンデムマス1次対象疾患となったため、それ以前に発見された3例を2次対象疾患として算入し、表5、表6においても同様の扱いとした。また、シトルリン血症Ⅰ型1例が1986年に発見されているが、発見時点では対象外疾患であったため、表5では対象外疾患に算入し、表6の対象疾患発見数には算入していない。

現在までに発見されたスクリーニング対象疾患の内訳は454例で、その内訳はフェニルケトン尿症42例、高フェニルアラニン血症31例、ビオプテリン欠乏症(悪性フェニルケトン尿症)3例、メープルシロップ尿症11例、ホモシスチン尿症5例、シトルリン血症Ⅰ型1例、アルギニノコハク酸尿症2例、プロピオン酸血症23例、メチルマロン酸血症6例、イソ吉草酸血症1例、グルタル酸血症Ⅰ型3例、メチルクロトニルグリシン尿症10例、複合カルボキシラーゼ欠損症1例、中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症7例、極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症28例、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼⅠ欠損症1例、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼⅡ欠損症2例、三頭酵素/長鎖3-ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素欠損症1例、ヒスチジン血症207例(現在は対象疾患から除外)、ガラクトース-1-

表6 先天性代謝異常症の発見率

(1974~2023年)				
疾患		初回検査数	発見数	発見率
アミノ酸代謝異常症	フェニルケトン尿症	4,600,007	42	1/109,524
	高フェニルアラニン血症	4,600,007	31	1/148,387
	ビオプテリン欠乏症	4,600,007	3	1/1,533,336
	メープルシロップ尿症	4,600,007	11	1/418,182
	ホモシスチン尿症	4,600,007	5	1/920,001
	シトルリン血症Ⅰ型	1,139,891	1	1/1,139,891
	アルギニノコハク酸尿症	1,139,891	2	1/569,946
糖質代謝異常症	ガラクトース血症	Ⅰ型	1	1/4,583,801
		Ⅱ型	12	1/381,983
		Ⅲ型	50	1/91,676
		Ⅳ型	6	1/763,967
有機酸代謝異常症	プロピオン酸血症	1,139,891	23	1/49,560
	メチルマロン酸血症	1,139,891	6	1/189,982
	イソ吉草酸血症	1,139,891	1	1/1,139,891
	グルタル酸血症Ⅰ型	1,139,891	3	1/379,964
	メチルクロトニルグリシン尿症	1,139,891	10	1/113,989
	複合カルボキシラーゼ欠損症	1,139,891	1	1/1,139,891
脂肪酸代謝異常症	MCAD 欠損症	1,139,891	7	1/162,842
	VLCAD 欠損症	1,139,891	28	1/40,710
	CPT-Ⅰ欠損症	1,139,891	1	1/1,139,891
	CPT-Ⅱ欠損症	534,476	2	1/267,238
	TFP/LCHAD 欠損症	1,139,891	1	1/1,139,891
合計			247	1/8,890
タンデムマス法2次対象疾患				
	シトルリン欠損症	1,139,891	6	1/189,982
	カルニチントランスポーター異常症	1,139,891	7	1/162,842
	グルタル酸血症Ⅱ型	1,139,891	1	1/1,139,891
	CPT-Ⅱ欠損症*	605,415	3	1/201,805
2次を含めた合計			264	1/7,709

(注) \* 2次対象疾患期間(2012-2017年度)のCPT-Ⅱ欠損症の成績

リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症(ガラクトース血症Ⅰ型)1例、ガラクトキナーゼ欠損症(ガラクトース血症Ⅱ型)12例、UDPガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症(ガラクトース血症Ⅲ型)50例、ガラクトースムタローゼ欠損症(ガラクトース血症Ⅳ型)6例であった。

### [3] スクリーニング受検率の推移について

2023年度の受検率“82,116(2023年度初回検査数)/86,348(2023年東京都出生数)”は95.1%で、過去5年間(2018~2022年度)の受検率はそれぞれ89.4%、88.5%、86.1%、93.9%、89.4%であった。

### 精度管理について

本会では正しいスクリーニングを行うために次の

ような精度管理を行っている。

#### [1] 内部精度管理

##### 1. 同一の検査法による再測定の実施(確認検査)

先天性代謝異常症検査全般において、異常を示した検体は同一の検査法で再測定を行っている。

##### 2. 同一の検体を用いて、初回検査とは異なる検査法の実施(2次検査)

アミノ酸代謝異常の検査では、タンデムマス法で異常を示した検体についてLC/MS/MS法で2次検査を行い、有機酸代謝異常の検査では、タンデムマス法で異常を示した一部の検体についてLC/MS/MS法で2次検査を行う。ガラクトース血症の検査では、酵素法で陽性となった検体についてポイトラー法およびエピメラゼ法で2次検査を行う。

##### 3. 基準値平均法による管理

先天性代謝異常症検査全般において、検査日、項目別に、異常値を除いた測定値の平均を算出する基準値平均法を用いて精度管理を行っている。

##### 4. 管理検体による管理

アミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症およびガラクトース血症の検査では、検査試薬キット添付のろ紙血液管理検体(コントロール検体)を用いて、X-R管理図法などで精度管理を行っている。

##### 5. 内部標準物質を用いた管理

タンデムマス法ならびにLC/MS/MS法では毎測定時に内部標準物質の信号強度を記録し、個々の検体の測定時に突発的な信号強度変動の有無を確認している。

#### [2] 外部精度管理

日本マススクリーニング学会が実施している、技能試験(PT試験:未知濃度が添加されたるろ紙血液検体の測定)および精密度試験(QC試験:既知濃度が添加されたるろ紙血液検体の測定)に参加している。これは年3回と年1回の試験を実施しており、本会は2023年度も優良な検査機関としての高い評価を受けた。

#### [3] 新生児マススクリーニング検体作製法に関する動画製作

検査材料としているろ紙血液検体は、採血医療機

関において正しく作成されることで、検査数値の信用性が担保される。そこで、2020年度にその周知を目的とした動画「新生児マススクリーニング検体作製の方法と注意点」を作成した。これを本会ホームページ上に公開<sup>4)</sup>し、採血医療機関における教育ツールとして活用いただいている。

#### 新生児マススクリーニング関連疾患の分析

本会では、新生児スクリーニング検査を開始した当初から、医療機関からの依頼により、スクリーニング陽性例の精密検査および罹患児の治療や経過観察などのフォローアップ検査などを無償で行ってきた。2012年度のタンデムマス法の導入による対象疾患の拡大等により、依頼数が激増した。これらの検査を継続的に運用するために有償化での実施を検討し、関係医療機関等のご理解を得るよう努めた。2017年度から検査費用を依頼元である医療機関に負担いただき、東京都内の医療機関からの依頼にのみ対応している。

検体は、ろ紙血液、血清、尿、髄液等である。医療機関は、所定の書式の検査依頼書を同封した検体を郵便、宅配便等で本会に送付する。検査結果は検体受領後、おおむね2週間以内に郵送で報告する。依頼方法等の詳細については、本会ホームページで紹介している<sup>5)</sup>。なお、2021年1月より尿中有機酸分析の受託を休止している。

2023年度の受託実績は以下の通りである。依頼医療機関数(診療科ごとの集計)は28施設であり、総検体数は1,619件であった。検体種類別の件数は、ろ紙血液692件(42.7%)、血清916件(56.6%)、尿等11件(0.7%)であった。検査項目別の件数は、アミノ酸分析910件(56.2%)、タンデムマス分析586件(36.2%)、ガラクトース検査96件(5.9%)、副腎過形成症検査20件(1.2%)、その他7件(0.4%)であった。

#### 新規事業導入の成果—有償化後の拡大新生児スクリーニングの成績(第1報)

##### [1] 背景

近年、公費新生児スクリーニング(公費NBS)の

対象20疾患に加えて、治療法の開発・発達によって治療可能な疾患が増加し、新生児早期に治療が開始されることでより高い治療効果が期待されるようになった。同時に簡便な検査法が開発されたので、公費NBSと同様に新生児のろ紙血を用いたNBSの実施体制整備が自治体規模で進められてきた。

日本マススクリーニング学会技術部会の調査では、2023年7月時点で、全国のおよそ6割の地域で新規対象疾患のNBS、すなわち拡大新生児スクリーニング(拡大NBS)検査が実施されており検査費用は希望者が負担する体制(有償検査)または栃木県・佐賀県では検査費用が全額公費負担となっている他、熊本県をはじめ数地区で検査費用の一部公費補助がなされてきた<sup>6)</sup>。その後、2024年1月に、こども家庭庁が2023年度の補正予算でスクリーニング対象疾患の拡充に向けた検討に資するデータや情報を収集するための実証事業の公募が開始された。これを契機に、さらに拡大NBSの実施体制が拡大している。

本会では、2020年8月から試験研究を開始し、2022年版の年報で「ライソゾーム病有償検査事業の導入のための試験研究」についての報告をした。以降、2023年版の年報では対象疾患を拡大した「拡大新生児スクリーニングの試験研究」として多施設共

同研究の開始について紹介し、2024年度版年報では、「拡大新生児スクリーニングの試験研究」の成績を報告した。これらの試験研究の成果をもとに、東京都内の全産科医療施設を対象とした「拡大新生児スクリーニングの有償検査実施」を2023年4月から開始した。以下に有償検査化までの経緯と2024年3月までの成績を報告する。

### [2] 拡大NBS有償化の準備

試験研究を経て、検査運用およびカットオフ値を決定するとともに、陽性者が生じた際の紹介から診断までのアルゴリズムを各精密医療機関と確認した。本検査開始の案内を東京都内の全産科医療施設宛に周知したほか、図1に示す広報物の作製および拡大NBS用ホームページの開設<sup>7)</sup>を行い、産科医療施設および保護者が安心して検査を実施できるように準備をした。検査実施にあたっては、拡大NBSを希望する産科医療施設と本会で検査受託契約を医療施設ごとに関わした上で、拡大NBS専用の返信用封筒と申込書兼採血ろ紙を医療施設に送付した。2024年3月末時点の検査受託契約医療施設数は東京都のおよそ50%にあたる100施設であった。

### [3] 拡大NBSの対象疾患について

拡大NBSの対象疾患は、ライソゾーム病(LSDs)

図1 拡大新生児スクリーニング保護者向けおよび医療施設向け広報物



表7 拡大新生児スクリーニング対象疾患の検査項目とカットオフ値のまとめ

(2023年度)

対象疾患	検査項目	検査法	カットオフ値
ライソゾーム病 (LSDs)	ボンペ病 (PD)	$\alpha$ -グルコシダーゼ活性値	1.5 ( $\mu$ mol/L/hr)
	ファブリー病 (FD) (男児のみ対象)	$\alpha$ -ガラクトシダーゼ活性値	1.5 ( $\mu$ mol/L/hr)
	ムコ多糖症 I 型 (MPS1)	$\alpha$ -L-イズロニダーゼ活性値	1.7 ( $\mu$ mol/L/hr)
	ムコ多糖症 II 型 (MPS2)	イズロン酸-2-スルファターゼ活性値	2.0 ( $\mu$ mol/L/hr)
原発性免疫不全症 (PID)	重症複合免疫不全症 (SCID)	TREC 増幅数	13 (copies/ $\mu$ L)
	B細胞欠損症 (BCD)	KREC 増幅数	25 (copies/ $\mu$ L)
脊髄性筋萎縮症 (SMA)	SMN1 増幅数		668 (copies/ $\mu$ L)

表8 拡大新生児スクリーニングにおける各疾患成績と診断結果

(2023年度)

	LSDs				PID		SMA
	ボンペ病	ファブリー病	ムコ多糖症 I 型	ムコ多糖症 II 型	SCID	BCD	
再採血数 (%)	36 (0.15)	0 (0.00)	26 (0.11)	7 (0.03)	54 (0.22)	76 (0.32)	3 (0.01)
精査数 (%)	32 (0.13)	0 (0.00)	4 (0.02)	4 (0.02)	12 (0.05)	4* (0.02)	1 (0.004)
罹患者	1	0	1	0	1	1	1
偽欠損	8	0	0	2	—	—	—
診断 + 偽欠損	6	0	0	0	0	0	0
正常	1	0	2	0	2	0	0
精査中	16	0	1	2	9	2	0

(注) \*内1件は表9の症例4を含む (SCIDと同時に精査とした例)

の4疾患 (ボンペ病, ファブリー病, ムコ多糖症I型, ムコ多糖症II型) と原発性免疫不全症 (PID) のうち重症複合免疫不全症 (SCID), B細胞欠損症 (BCD), そして脊髄性筋萎縮症 (SMA) の合計7疾患とした。このうち, ファブリー病は女児では本法による検査ではスクリーニングが困難であることがガイドライン<sup>8)</sup>に示されているため男児のみ検査を行った。

LSDsとは, 細胞内小器官のライソゾームに含まれる加水分解酵素の障害によって細胞中に脂質や糖質が蓄積する疾患群で, 50疾患以上が報告されている。本会では, 国内での疾患発生頻度が明確かつ診断・治療までのプロセスが整っている上記の4疾

患を対象とした。症状は心疾患や脳血管障害, 運動発達遅滞, 骨変形などさまざまな臓器障害が生じる。PIDは, 生まれつき細菌やウイルスに対する抵抗力が低下して感染症を繰り返す, 重症化・長期化に至る疾患で, 生命の危険を生じることもある。生ワクチンであるBCGワクチンやロタウイルスワクチンを接種すると, 重篤な副作用を生じる場合があるため, これらの予防接種を受ける前に診断が必要とされている。発症頻度は5万人に1人で, 重症型では造血肝細胞移植を行わないと生命予後は1年未満と言われている。特に2020年のロタウイルスワクチンの定期接種化を契機として本症が極めて注目され

表9 拡大新生児スクリーニング発見罹患児のスクリーニング結果および診断結果

(2023年度)

症例	性別	出生時 体重 (g)	初回採血 日齢	精査判 定日齢	スクリーニング検査結果		診断名
					初回	再採血	
1	男	2,780	5	36	GAA ; 0.74 $\mu$ mol/L/hr	GAA ; 0.38 $\mu$ mol/L/hr	遅発型ポンペ病
2	男	3,580	5	13	IDUA ; 0.09 $\mu$ mol/L/hr	—	ムコ多糖症 I 型
3	男	2,722	4	14	TREC ; 0 copies/ $\mu$ L KREC ; 0 copies/ $\mu$ L	—	Artemis 欠損症 (T-B-NK+ SCID)
4	男	3,086	4	31	KREC ; 11.7copies/ $\mu$ L	KREC ; 20.6 copies/ $\mu$ L	X 連鎖無ガンマ グロブリン血症 (XLA)
5	男	3,184	4	15	SMN1 ; 0 copies/ $\mu$ L	—	脊髄性筋萎縮症

ている。

SMAは、生まれてから徐々に全身の筋力低下が進行する神経性の疾患で、呼吸筋の力も弱くなるため、生涯にわたる人工呼吸管理が必要となる。発症頻度は10万人に1~2人で、そのうちの重症型(I型)は2万人に1人とされる。重症のI型は人工呼吸器をつけない場合には2歳までに90%以上が死亡するといわれているため、新生児早期に診断し、筋力低下が進行する前、生後1ヵ月以内に髄注、経口薬、遺伝子治療による治療を開始することが望まれる。

LSDs, PID, SMAのいずれの疾患も、明らかな症状がある例と、症状が明らかではない例があり、症状が明らかでない場合には臨床的に診断することは極めて難しく、NBSを受検してはじめて早期診断、治療に結びつけることが可能となる。

#### [4] 対象と方法

対象は2023年4月から2024年3月までに受託した新生児ろ紙血検体24,675件(男児:12,778件)とした。検査受託契約を結んだ産科医療施設内の拡大NBS同意率は公費NBSに対して82%(1.1~100%)であった。検査法は、LSDsはタンデム質量分析法(NeoLSD MS/MS 6plex + I2S 試薬:レビティジャパン製)を用いてろ紙血中のライソゾーム酵素活性を測定し、SCID, BCD, SMAでは定量PCR法(NeoSMAAT T/K/S:積水メディカル製)を用いてろ紙血中の各疾患に特異的な遺伝子断片TREC/KRECおよびSMN1遺伝子の増幅数(コピー数)を測定した。表7に本会の拡大新生児スクリーニング対象疾患と検査法等をまとめた。

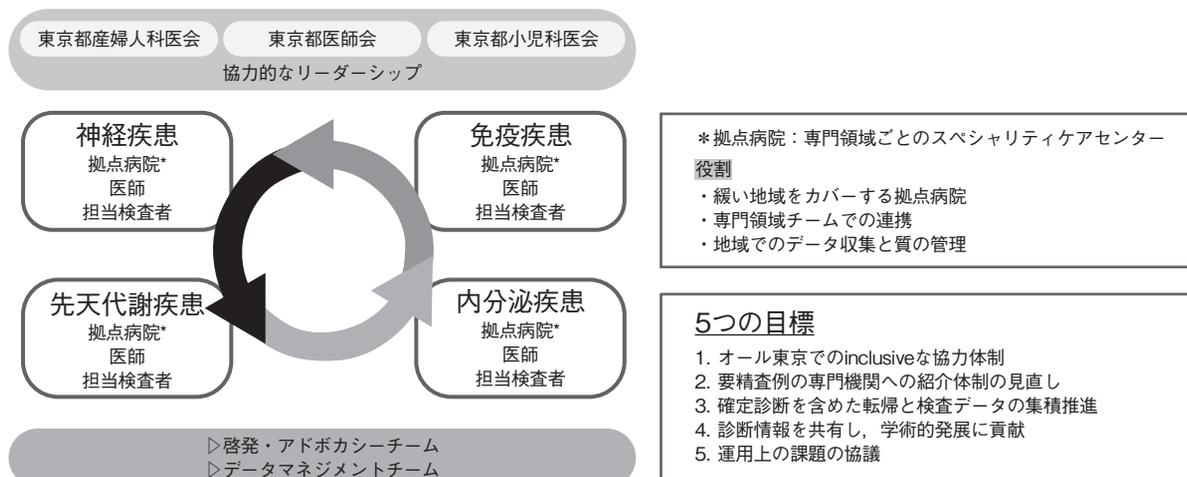
#### [5] 結果と考察

拡大NBSの検査結果全体の成績は、要再採血数(率)、要精査数(率)は、それぞれ202例(0.82%)、57例(0.23%)で、要精査例の中から5例の罹患児が発見された。表8に各疾患別の要再採血数(率)および要精査数(率)の内訳を表9に罹患児のスクリーニング時の検査結果を示した。これらの要精査例は速やかに精査受診がなされ、特に診断から治療開始の日数が予後に影響を与えるSMA症例も日齢15で医療機関への受診勧奨を行い早期診断に導くことができた。

#### [6] 有償検査化後の体制について

拡大新生児スクリーニングは全国的に実施地域が急増している。こども家庭庁による実証事業は、SCID および SMAについて一斉検査によって発生頻度や早期治療の効果を明らかとし、これらの疾患のスクリーニング検査を全国的に公費検査に導入することが大きな目的である。東京都においては本会が実施主体となって拡大NBSを2023年4月から有償で開始した。東京都ではその成果を評価し、SCID, SMAに加えてBCDを東京都独自に2024年度より公費化する検討を開始した。これに先立ち、拡大新生児スクリーニングの検査から診断までの問題点を協議する「東京都新生児スクリーニングコンソーシアム」を本会が事務局となって設置した。東京慈恵会医科大学小児科学講座教授の大石公彦氏を委員長とし、2023年12月に第1回会議を本会セミナールームにて開催した。ここでは、図2に示す体制と5つの目標を共有し、最終的には東京都で実施するすべての対象疾患のスクリーニングシステ

図2 東京都新生児スクリーニングコンソーシアムの体制と目標



東京慈恵会医科大学病院小児科学講座 大石公彦教授の資料を一部改編

ムの見直しと改善を目標に掲げることとした。残るLSDsは有償検査として継続実施している。

NBSは世界的に行われているきわめて公益性の高い事業であり、最も成功した公衆衛生事業の一つと考えられている。その多大な公益性の観点からも新生児の検査機会が均等となる公費実施が望ましいことは議論の余地はなく、試験研究および有償検査を経て、一部の疾患では、東京都全域で出生する新生児を対象とした公費検査化が実現することとなった。公費実施にあたり都内の精査・治療施設ならびに東京都、都医師会、都産婦人科医会、都小児科医会をはじめとした関係各所の皆様のお力添えに感謝するとともに、継続性のある、よりよい検査体制構築のためのご支援・ご助言をお願いしたい。

### おわりに

先天性代謝異常症のスクリーニングが順調に行われていることは非常に喜ばしく、ご協力いただいた関係の方々に深く感謝の意を表したい。

2023年度は公費NBSが開始されて47年目を迎え、タンデムマス法が正式に導入されて12年目となり、東京都のNBS体制においてあらたな局面が産声をあげた。拡大NBSホームページに掲げたテーマ「失

わずにすむ命を救う」<sup>7)</sup>は、拡大NBSだけでもNBS全体だけでなく、本会が取り組む予防医学事業全般に通じる大きなミッションと認識している。本会では、東京都内で出生した新生児とその家族が安心して過ごせるよう、科員一同、危機管理体制も充実させた上で、安定・確実、精度が高い検査、そして新規のNBS対象疾患への対応を積極的に継続して取り組んでいく。

(文責 石毛信之)

### 文献

- 1) 日本マススクリーニング学会. 郵便法改正の問題点と新生児マススクリーニングへの影響および日本マススクリーニング学会の対応について. 2021, [https://www.jsms.gr.jp/download/Yubin\\_Hokaisei\\_taitou\\_2021.pdf](https://www.jsms.gr.jp/download/Yubin_Hokaisei_taitou_2021.pdf) [閲覧日: 2024年12月13日]
- 2) 石毛信之, 渡辺和宏, 長谷川智美, 小西 薫, 世良保美, 石毛美夏: LC/MS/MSによる新生児マススクリーニングの二次検査法の有効性. 日本先天代謝異常学会雑誌, 34: 183, 2018.
- 3) 間下充子, 長谷川智美, 石毛信之, 世良保美, 望月孝一, 大和田操: ボイトラー法における簡便な蛍光強度測定法の検討. 日本マススクリーニング

- 学会誌 27 : 83-89, 2017.
- 4) 東京都予防医学協会：新生児マススクリーニング検体作製の方法と注意点. 2021, <https://Vimeo.com/504252102> [閲覧日：2024年12月13日]
  - 5) 東京都予防医学協会：新生児マススクリーニング関連疾患の分析依頼. 2021, [https://www.yobouigaku-tokyo.or.jp/baby/medical\\_page\\_analysis.html](https://www.yobouigaku-tokyo.or.jp/baby/medical_page_analysis.html) [閲覧日：2024年12月13日]
  - 6) 日本マススクリーニング学会：拡大スクリーニングの実施状況(新生児スクリーニングの対象疾患以外のスクリーニング). 2023, <https://www.jsms.gr.jp/contents04-02.html>, [閲覧日：2024年12月13日]
  - 7) 東京都予防医学協会：拡大新生児スクリーニング検査. 2023, <https://www.yobouigaku-tokyo.or.jp/baby/optional/> [閲覧日：2024年12月13日]
  - 8) ファブリー病診療ガイドライン作成委員会. 新生児スクリーニング. 日本先天代謝異常学会編：ファブリー病診療ガイドライン2020, 初版 診療と治療社, 東京.: 58-60, 2021.