

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秘・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

高澤啓

東京科学大学発生発達病態学分野講師

谷垣伸治

東京産婦人科医会副会長

鳴海覚志

慶応義塾大学医学部小児科学教室教授

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

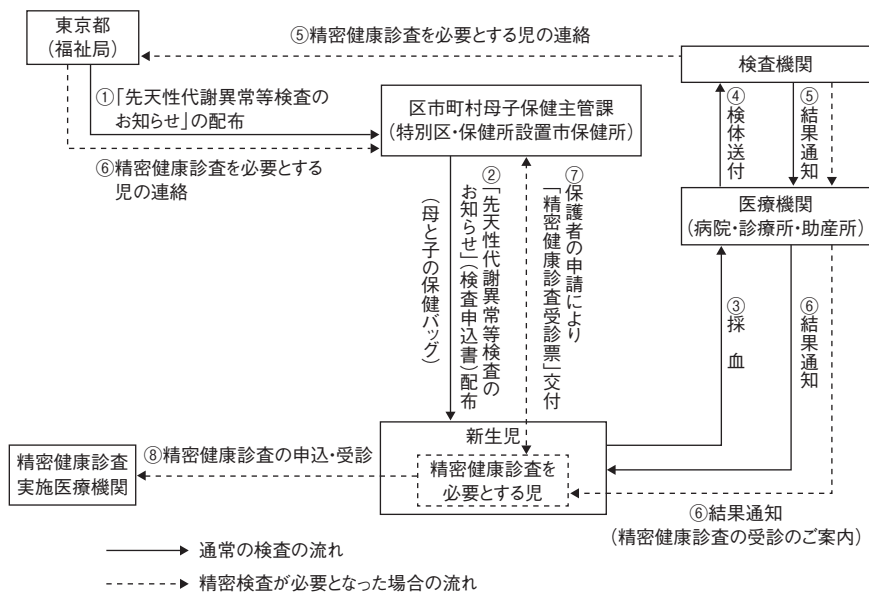
■検査の対象およびシステム

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¹⁾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、2024年度にはそのうちの6疾患が公費化された。

先天性代謝異常等検査のフロー図



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、2024(令和6)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

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

(2024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 > 180μmol/L	Phe > 360μmol/L	
		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 > 250μmol/L かつ Leu > 267μmol/L	Leu > 457.8μmol/L	
		ホモシスチン尿症 (HCU)	Met > 80μmol/L	Met > 268.4μmol/L	
		シトルリン血症 I 型 (Cit I)	Cit > 100μmol/L	Cit > 200μmol/L	
	1次スクリーニング対象疾患	有機酸代謝異常症 7疾患	アルギニノコハク酸尿症 (ASA)	Cit > 100μmol/L かつ ASA > 1.5μmol/L	Cit > 100μmol/L かつ ASA > 5.0μmol/L
			プロピオン酸血症 (PA)	C3/C2 > 0.25 かつ C3 > 3.60 nmol/mL	C3/C2 > 0.30 かつ C3 > 5.00 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)		
			3-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)			
		脂肪酸代謝異常症 5疾患	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	
	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)	
	2次スクリーニング対象疾患	アミノ酸代謝異常症 1疾患	シトルリン欠損症	Cit > 40μmol/L	Cit > 200μmol/L
		有機酸代謝異常症 1疾患	β-ケトチオラーゼ欠損症 (3-KT)	C5-OH > 0.60 かつ C5:1 > 0.090 nmol/mL	(未定)
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 < 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	ガラクトース血症	ガラクトース 8.0 mg/dL 以上	ガラクトース 20.0 mg/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 = ミリスチルカルニチン, 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

(2024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 (GALT) 活性	ポイトラー法 GALT法*4	ポイトラー法 GALT法*4		ポイトラー法 GALT法*4
	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, *4 2025年1月から実施

日を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学会を通じて日齢4日(生後96時間以上、120時間未満)の採血を推奨した²⁾。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。

2024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、アミノ酸と遊離・アシルカルニチンを測定する。これら疾患が初回検査で疑われた場合には、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³⁾。

ガラクトース血症の初回検査は、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(GALT)活性の強弱を検査するポイトラー法半定量法、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。

なお、ポイトラー法半定量法は自家調製試薬の検査であるため⁴⁾、検討を行った上で、2025年1月から市販の検査キットを使用したGALT活性値測定法に切り替えた。

スクリーニング成績

[1] 2024年度のスクリーニング成績

2024年度の採血医療機関としての登録病産院数は332施設で、このうちの190施設(57.2%)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、検査に不適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)0件、採血量不足13件、採血ろ紙検体の汚染1件、その他(採血から受付までの日数超過など)18件であった。これら32件のうち、29件については再採血が行われた。

2024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81,871件で、2023年度に比べて245件

減少した。再採血を依頼した数は121件(0.148%)で、その内訳はアミノ酸代謝異常症検査9件(0.011%)、有機酸代謝異常症検査88件(0.107%)、脂肪酸代謝異常症検査5件(0.006%)、糖質代謝異常症(ガラクトース血症)検査19件(0.023%)であった。精密検査を依頼した数は21件(0.026%)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10件(0.012%)であった。これら精密検査の結果、罹患者と診断された症例は6例であった。残る15例のうち、13例は正常、2例は現時点(2025年12月)で未確定である。

罹患者の内訳は、タンデムマス1次対象疾患またはガラクトース血症と診断された症例が5例であり、その詳細はホモシチン尿症I型1例、プロピオン酸血症1例、メチルクロトニルグリシン尿症1例、中鎖アシルCoA脱水素酵素(MCAD)欠損症1例、ガラ

クトース血症III型1例であった。また、シトルリン血症I型(Cit I)疑いの1例については、タンデムマス2次対象疾患であるシトルリン欠損症と診断された。

2024年度出生児で先天性代謝異常症と診断された症例のスクリーニング検査結果は、表4に示す通りである。以上の結果から、本スクリーニングにおける2024年度の1次対象疾患に対する陽性的中率は、現時点で23.8%(5/21)であった。また、スクリーニングでは正常と判定されたが、ガラクトース血症IV型およびグルタル酸血症II型(GA-II)が発見されている。前者はガラクトース血症IV型の同胞例であり、最終結果判定前に治療が開始された症例である。一方後者は、タンデムマス2次対象疾患を疑い医療機関へ情報提供を行った症例である。

〔2〕新生児スクリーニング開始当初からの成績

本会が1974年にスクリーニングを開始してから

表3 先天性代謝異常症のスクリーニング成績

(2024年度)

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	81,871	9 (0.011)	1 (0.001)	1 (0.001)	1 (0.001)	(シトルリン欠損症* 1) ホモシチン尿症 I 型 1
有機酸代謝異常症	81,871	88 (0.107)	4 (0.005)	6 (0.007)	2 (0.002)	プロピオン酸血症 1 メチルクロトニルグリシン尿症 1
脂肪酸代謝異常症	81,871	5 (0.006)	6 (0.007)	2 (0.002)	1 (0.001)	中鎖アシルCoA脱水素酵素(MCAD)欠損症 1
糖質代謝異常症 (ガラクトース血症)	81,871	19 (0.023)	0 (0.000)	2 (0.002)	1 (0.001)	ガラクトース血症III型 1
合計		121 (0.148)	11 (0.013)	11 (0.013)	5 (0.006)	

(注) *タンデムマス法2次スクリーニング対象疾患(発見数には含まない)

表4 確認された疾患のスクリーニング時検査結果

(2024年度)

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	2,984	4	C8 ; 3.13 nmol/mL, C8/C10 ; 10.83	—	MCAD 欠損症
2	男	2,984	4	C3 ; 4.12 nmol/mL, C3/C2 ; 0.25	C3 ; 5.31 nmol/mL, C3/C2 ; 0.45	プロピオン酸血症
3	男	2,570	5	C5OH ; 3.98 nmol/mL	—	メチルクロトニルグリシン尿症
4	男	2,530	4	Gal ; 1.1 mg/dL, Gal-1-P ; 56.6 mg/dL ポイトラー法 ; 蛍光あり, エビメラゼ法 ; 蛍光あり	Gal ; 2.2 mg/dL, Gal-1-P ; 31.9 mg/dL ポイトラー法 ; 蛍光あり, エビメラゼ法 ; 蛍光あり	ガラクトース血症III型
5	男	2,342	6	Cit ; 389.9 μmol/L, ASA ; 検出されず	—	シトルリン欠損症*
6	男	3,092	4	Met ; 191.7 μmol/L	Met ; 604.1 μmol/L	ホモシチン尿症 I 型

(注) *タンデムマス法2次スクリーニング対象疾患

2024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、2023年度以前には診断が確定し

ていなかった精密検査対象者が2024年度に診断がついた場合、表5、表6に追加した。そのため、以前の年報と一致しない場合がある。

表5 先天性代謝異常症の年度別スクリーニング成績

(1974～2024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 ; MCCD 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 ; MCCD 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 ; MCCD 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 ; MCCD 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 ; MCCD 1 ; CPT- II 欠損症 1 ; GAL- III 2
2021	89,550	124	27	15	ASA 1 ; PA 2 ; MMA 1 ; GA1 1 ; MCCD 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
2024	81,871	121	21	6	HCU 1 ; PA 1 ; MCCD 1 ; MCAD 1 ; GAL- III 1 ; GAL- IV 1 ; シトリン欠損症* 1 ; GA- II* 1
計	4,681,878	9,046	1,114	253	PKU 42 ; HPA 31 ; BH4 3 ; MSUD 11 ; HCU 6 ; Cit I 1 ; ASA 2 ; PA 24 ; MMA 6 ; IVA 1 ; GA- I 3 ; MCCD 11 ; MCD 1 ; MCAD 欠損症 8 ; VLCAD 欠損症 28 ; CPT- I 欠損症 1 ; CPT- II 欠損症 2 ; TFP/LCHAD 欠損症 1 ; GAL- I 1 ; GAL- II 12 ; GAL- III 51 ; GAL- IV 7
				19	* シトリン欠損症 7 ; * CTD 7 ; * GA- II 2 ; * CPT- II 欠損症 3 (二次対象疾患期間 の2012-2017年度)
				207	HIS 207
				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; MCCD=メチルクロトニルグリシン尿症; MCD=複合カルボキシラーゼ; 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)

表6 先天性代謝異常症の発見率

(1974～2024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	4,681,878	42	1/111,473
	高フェニルアラニン血症	4,681,878	31	1/151,028
	ビオプテリン欠乏症	4,681,878	3	1/1,560,626
	メーブルシロップ尿症	4,681,878	11	1/425,625
	ホモシスチン尿症	4,681,878	6	1/780,313
	シトルリン血症I型	1,221,762	1	1/1,221,762
	アルギニノコハク酸尿症	1,221,762	2	1/610,881
糖質代謝異常症	ガラクトース血症	I型	1	1/4,665,672
		II型	12	1/388,806
		III型	51	1/91,484
		IV型	7	1/666,525
有機酸代謝異常症	プロピオン酸血症	1,221,762	24	1/50,907
	メチルマロン酸血症	1,221,762	6	1/203,627
	イソ吉草酸血症	1,221,762	1	1/1,221,762
	グルタル酸血症I型	1,221,762	3	1/407,254
	メチルクロトニルグリシン尿症	1,221,762	11	1/111,069
	複合カルボキシラーゼ欠損症	1,221,762	1	1/1,221,762
	脂肪酸代謝異常症	MCAD 欠損症	1,221,762	8
VLCAD 欠損症		1,221,762	28	1/43,634
CPT- I 欠損症		1,221,762	1	1/1,221,762
CPT- II 欠損症		616,347	2	1/308,174
TFP/LCHAD 欠損症		1,221,762	1	1/1,221,762
合計		253	1/9,130	
タンデムマス法2次対象疾患				
シトルリン欠損症	1,221,762	7	1/174,537	
カルニチントランスポーター異常症	1,221,762	7	1/174,537	
グルタル酸血症II型	1,221,762	2	1/610,881	
CPT- II 欠損症*	605,415	3	1/201,805	
2次を含めた合計		272	1/7,838	

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

現在までに発見された先天性代謝異常症スクリーニング1次対象疾患(18疾患)の発見数は合計253例で発見頻度は9,130人に1人の割合であった。2次対象疾患であるシトルリン欠損症、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(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型の発見数は合計19例であった。2次対象疾患を含めた全体の発見頻度は7,838人に1人の割合であった。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。

[3]スクリーニング受検率の推移について

2024年度受検率“81,871(2024年度初回検査数)／84,207(2024年東京都出生数)”は97.2%で、過去5年間(2019～2023年度)の受検率はそれぞれ88.5%、86.1%、93.9%、89.4%、95.1%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)

アミノ酸代謝異常および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法半定量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2024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乾燥ろ紙血液検体は、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⁵⁾し、2024年度においてもこれまでと同様に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⁶⁾。なお、2021年1月より検査受託を休止していた尿中有機酸分析は、2024年度をもって受託を終了とした。

2024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41施設であり、総検体数は1,804件であった。検体種類別の件数は、ろ紙血液825件(45.7%)、血清968件(53.7%)、尿等11件(0.6%)であった。検査項目別の件数は、アミノ酸分析955件(52.9%)、タンデムマス分析685件(38.0%)、ガラクトース検査128件(7.1%)、副腎過形成症検査30件(1.7%)、その他6件(0.3%)であった。

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。

2024年度は公費NBSが開始されて48年目を迎え、タンデムマス法が正式に導入されて13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。本会の拡大新生児スクリーニング検査ホームページに掲げたテーマ「失わずにすむ命を救う」⁷⁾は、拡大NBSだけでもNBS全体だけでもなく、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、危機管理体制の強化と精度管理の徹底を図り、安定・確実かつ精度の高い検査の提供、そして新規のNBS対象疾患への対応に積極的に取り組んでいく所存である。

(文責 石毛信之)

文献

- 1) 東京都福祉局：先天性代謝異常等検査の流れ。
<https://www.fukushi.metro.tokyo.lg.jp/documents/d/fukushi/20240401> [閲覧日：2026年1月15日]
- 2) 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 [閲覧日：2026年1月15日]
- 3) 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.
- 4) 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：ポ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.
- 5) 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：2026年1月15日]
- 6) 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 [閲覧日：2026年1月15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：2026年1月15日]