

## 第71回日本小児保健協会学術集会 シンポジウム4

「拡大新生児スクリーニングの全国実施と公費助成  
に向けた現状と課題」

新規疾患の新生児マススクリーニングを  
社会実装するために：AMED 研究開発および  
こども家庭科学研究での取り組み

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）

## 1. 現行の新生児マススクリーニング

フェニルアラニン代謝酵素の障害によって精神発達遅滞を来すフェニルケトン尿症は、生後最早期からの食事療法で正常発達が望めることから、乾燥血液濾紙検体を用いるスクリーニング検査法（通称ガスリー法）が実用化された。我が国でも1961年から研究に着手し、1977年度から全国で検査が開始された。初期の対象は、ガスリー法によるアミノ酸代謝異常症3疾患、ガラクトース血症、先天性甲状腺機能低下症、先天性副腎過形成症から成る6疾患であった。

1990年代に入ると欧米を中心に、ガスリー法に代えてタンデム質量分析計を用いる方法（通称タンデムマス法）の検討が始まり、我が国でも1997年度から16年間のスクリーニング試験研究を経て、2013年度よりアミノ酸・有機酸・脂肪酸代謝異常症16疾患が公的対象疾患となった。その後、我が国で多数の乳幼児急死例が生じている脂肪酸代謝異常症1疾患が2018年度に追加されている。

## 2. 新生児マススクリーニング対象疾患のさらなる拡大

我が国の新生児マススクリーニングの根拠は、法律ではなく所管官庁の課長通知であり、対象疾患の追加（あるいは中止）の手順等は明示されていない。タンデムマス法以降の新規スクリーニングは、各専門家が関係の深い自治体で有料検査として実施する方式が各地へ広がってきている。国内で検討されている主な疾患の概要を以下に示す。

(1) ライソゾーム病：ムコ多糖症Ⅰ型、ムコ多糖症Ⅱ型、Pompe 病, Fabry 病, Gaucher 病

ライソゾーム内で機能する各種の酵素が欠損すると、代謝物が蓄積してライソゾームが膨化し、組織・臓器に損傷をもたらす。造血幹細胞移植や各種の薬物による治療が可能である。

(2) X連鎖性副腎白質ジストロフィー

極長鎖脂肪酸をペルオキシソーム内に搬入するトランスporterをコードする *ABCD1* 遺伝子の異常による疾患。最重症型である男児大脳型では、学童期頃から発達退行が現れ、重篤な中枢神経障害へと急速に進行する。発症後最早期の造血幹細胞移植が唯一の治療法であるが、非特異的な初期症状から診断・治療が遅れがちである。

(3) 脊髄性筋萎縮症 (Spinal muscular atrophy ; SMA)

脊髄前角の末梢運動神経ニューロンの変性消失によって全身の筋力が低下する疾患。罹患者の大半が責任遺伝子 *SMN1* エクソン7の両アレル欠失に起因し、*SMN1* コピー数の定量PCRによるスクリーニングが可能である。近年、相同遺伝子 *SMN2* から機能性タンパクを発現させる薬物療法や、遺伝子治療が実用化され、生後最早期の治療開始が求められている。

(4) 原発性免疫不全症

(a) 重症複合免疫不全症 (Severe combined immunodeficiency ; SCID)

T細胞が欠損する最重症型疾患群。救命には造血幹

細胞移植が不可欠で、病原体感染前の実施が望ましい。胎生期の T 細胞受容体再構成で切り出される環状 DNA「T 細胞受容体遺伝子再構成断片 (TREC)」の定量 PCR でスクリーニングできる。

#### (b) B 細胞欠損症

B 細胞欠損による免疫グロブリン低下から易感染性を示す疾患。胎生期の免疫グロブリン遺伝子群再構成で切り出される環状 DNA「Igk 鎖遺伝子再構成断片 (KREC)」の定量 PCR でスクリーニングされ、TREC との同時測定が可能である。

#### (5) 先天性サイトメガロウイルス感染症

国内の先行研究では 1/300 出生に先天性感染が認められ、その約 1/3 が症候性であったことから、症候例に対する抗ウイルス薬療法や、無症候例の 10~15% に顕在化する発達障害や難聴への早期療育が望まれる。乾燥濾紙尿中ウイルス DNA 定量 PCR のための簡便な採尿デバイスが実用化されている。

#### (6) 新生児胆汁うっ滞性疾患

胆道閉鎖症は母子手帳の便色カードによるスクリーニングが行われている。鑑別対象となる疾患のうち胆汁酸代謝異常症は、著効を示す一次胆汁酸内服療法が実用化され、血液濾紙の胆汁酸分析によるスクリーニング法の開発が進められている。

### 3. 新規スクリーニングの公的事業化に向けた行政研究

新生児マススクリーニングは本来、国民へ公平に提供されるべき母子保健事業だが、近年の新規スクリーニング実施の有無・対象疾患・料金設定などは自治体によってさまざまである。このような事態の進行を受けて、新規疾患スクリーニングの状況把握と、公的事業化の枠組みづくりに関する研究課題が提示された。

#### (1) 2019 年度日本医療研究開発機構 (AMED) 成育疾患克服等総合研究事業

「新生児マススクリーニング対象拡充の候補疾患を学術的観点から評価・選定するためのエビデンスに関する調査研究」

米国の対象疾患リスト (Recommended Uniform

Screening Panel ; RUSP) の初回選定時に実施されたアンケート調査のスコアリング法を参考に、各候補疾患を専門とする班員が採点を行なった<sup>1)</sup>。

#### (2) 2020~2022 年度 AMED 成育疾患克服等総合研究事業

「新生児マススクリーニング対象拡充のための疾患選定基準の確立」

一般集団を対象とするスクリーニング検査が満たすべき基準に関する文献レビューを行い、大項目 5、中項目 15 の下に個々の小項目 50 を置く原案を作成した。医療系学会・団体/患者家族会/自治体母子保健所部門/医療系学生等を対象に、同一階層内各項目同士の重要性を逐一比較させるアンケートを実施し、配点付き評価項目リストを取りまとめた<sup>2)</sup>。

#### (3) 令和 5~7 年度こども家庭科学研究費補助金

「新規疾患の新生児マススクリーニングに求められる実施体制の構築に関する研究」

各自治体の新規疾患スクリーニングに関する情報の収集・評価を目標に、各候補疾患領域の専門学会や公的研究班と共同で調査を進めている。SCID・SMA のスクリーニングについては、複数の自治体で「実証事業」を実施する補正予算が令和 5 年 12 月に成立し、これによる知見も活用する。成果を公的事業化に繋げるためには、検査法の性能や早期治療の効果などを示すだけではなく、全国どこでも高水準の医療・保健サービスが提供される「均てん化」の達成が強く求められている。

### 文 献

- 1) 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. 日小児会誌 2022; 126: 25-34.
- 2) Konomura K, Hoshino E, Sakai K, et al. Development of a model for quantitative assessment of newborn screening in Japan using the Analytic Hierarchy Process. Int J Neonatal Screen 2023; 9: 39.