新生児スクリーニング検査

■検査を指導した先生

石毛美夏
日本大学病院小児科外来医長・准教授

鹿島田健一
東京医科歯科大学小児科准教授

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

村田光範
東京女子医科大学名誉教授

山田正興
東京産婦人科医会会長

（50音順）

（協力）
東京都
東京産婦人科医会
都内精密検査・治療機関

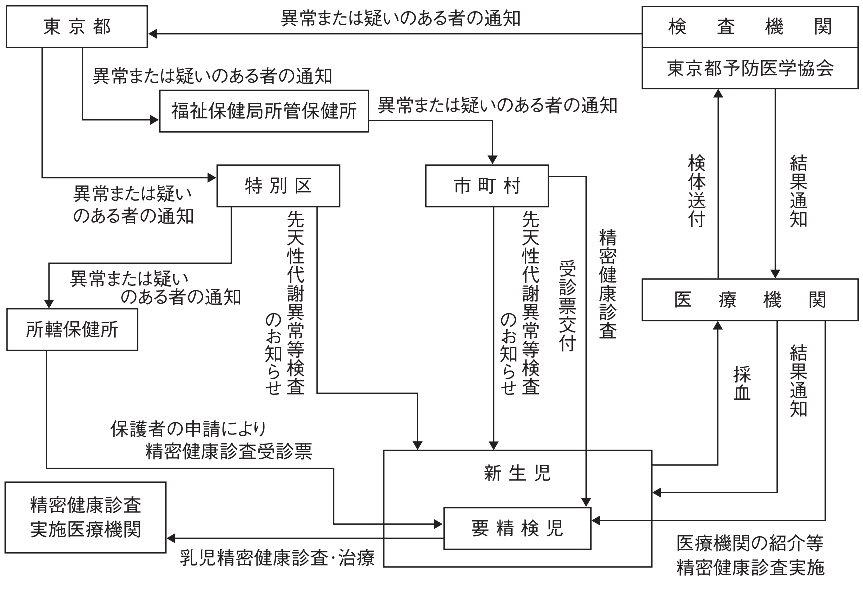
■検査の対象とシステム

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（以下，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。さらに，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。

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（以下，本会）は，1974（昭和49）年9月から東京産婦人科医会（以下，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（以下，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，初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，2021（令和3）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。検体は日齢4～6日（生まれた日を0日とする）の間にかかとから採血した少量の血液をろ紙に染み込ませた乾燥ろ紙血液である。採血した各病産院はこれを本会代謝異常検査センター宛てに郵

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

（2021 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	1次スクリーニング対象疾患	アミノ酸代謝異常症5疾患	フェニルケトン尿症（PKU） 高フェニルアラニン血症（HPA）	Phe ＞ 180μmol/L（LC/MS/MS）	Phe ＞ 360μmol/L（LC/MS/MS）
			メープルシロップ尿症（MSUD）	Leu+Ile ＞ 350 かつ Val ＞ 250μmol/L かつ Leu ＞ 267μmol/L（LC/MS/MS）	Leu ＞ 457.8μmol/L（LC/MS/MS）
			ホモシスチン尿症（HCU）	Met ＞ 80μmol/L（LC/MS/MS）	Met ＞ 268.4μmol/L（LC/MS/MS）
			シトルリン血症Ⅰ型（Cit Ⅰ）	Cit ＞ 100μmol/L（LC/MS/MS）	Cit ＞ 200μmol/L（LC/MS/MS）
			アルギニノコハク酸尿症（ASA）	Cit ＞ 100μmol/L かつ ASA ＞ 1.5μmol/L（LC/MS/MS）	Cit ＞ 200μmol/L かつ ASA>5.0μmol/L（LC/MS/MS）
		有機酸代謝異常症7疾患	プロピオン酸血症（PA） メチルマロン酸血症（MMA）	C3/C2 ＞ 0.25 かつ C3 ＞ 3.60 nmol/mL	C3/C2 ＞ 0.25 かつ C3 ＞ 8.00 nmol/mL
			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） 3 - ヒドロキシ -3- メチルグルタル酸血症（HMG）	C5-OH ＞ 1.00 nmol/mL	C5-OH ＞ 2.00 nmol/mL
		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　かつ C16 ＜ 1.0nmol/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 ＞ 0.09 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 ＜ 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-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

（2021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	ボイトラー法	ボイトラー法	ボイトラー法
	UDP-4-ガラクトース-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

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。

2021年度の先天性代謝異常症スクリーニングの対象疾患は，アミノ酸代謝異常症5疾患，有機酸代謝異常症7疾患，脂肪酸代謝異常症5疾患のタンデムマス法1次スクリーニング対象疾患（タンデムマス1次対象疾患）17疾患，および糖質代謝異常症（ガラクトース血症）1疾患の計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す。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（以下，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法またはガスクロマトグラフィー/質量分析法（以下，GC/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[1]。

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，新たに確立したボイトラー法の半定量方法[2]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ボ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ボ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

2021年度の採血医療機関としての登録病産院数は373施設で，このうちの247施設（66.2%）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22件で，その内訳は採血量不足7件，その他（採血から受付までの日数超過など）15件で

あった。これら22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。

2021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89,550件で，2020年度に比べて348件増加した。再採血を依頼した数は124件（0.138％）で，その内訳はアミノ酸代謝異常症検査18件（0.020％），有機酸代謝異常症検査74件（0.083％），脂肪酸代謝異常症検査20件（0.022％），糖質代謝異常症（ガラクトース血症）検査12件（0.013％）であった。精密検査を依頼した数は27件（0.030％）であり，初回検査時に精密検査となった数が15件（0.017％）で再採血から精密検査となった数は12件（0.013％）であった。精密検査の内，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15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，メチルマロン酸血症1

表3　先天性代謝異常症のスクリーニング成績

（2021年度）

項　目	初　回 検査数	再採血 依頼数（%）	精密検査依頼数（%） 初検時	精密検査依頼数（%） 再検時	対象疾患 発 見 数（%）	発見数内訳
アミノ酸代謝異常症	89,550	18（0.020）	1（0.001）	1（0.001）	1（0.001）	アルギニノコハク酸尿症 1
有機酸代謝異常症	89,550	74（0.083）	5（0.006）	6（0.007）	7（0.008）	プロピオン酸血症 2 メチルマロン酸血症 1 グルタル酸血症Ⅰ型 1 3-メチルクロトニルグリシン尿症 2 複合カルボキシラーゼ欠損症 1
脂肪酸代謝異常症	89,550	20（0.022）	8（0.009）	5（0.006）	6（0.007）	極長鎖アシルCoA脱水素酵素（VLCAD）欠損症 6
糖質代謝異常症 （ガラクトース血症）	89,550	12（0.013）	1（0.001）	0（0.000）	1（0.001）	ガラクトース血症Ⅱ型 1
合　計		124（0.138）	15（0.017）	12（0.013）	15（0.017）	

表4　確認された疾患のスクリーニング時検査結果

（2021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	男	2,940	4	C14:1；0.41nmol/mL , C14:1/C2；0.040	—	VLCAD
2	男	3,012	5	C3；15.40nmol/mL，C3/C2；1.87	—	PA
3	男	3,190	4	C5OH；5.26nmol/mL	—	MCC
4	男	1,958	5	C14:1；0.40nmol/mL , C14:1/C2；0.029	C14:1；0.40nmol/mL , C14:1/C2；0.050	VLCAD
5	女	3,836	4	C5OH；1.04nmol/mL	C5OH；1.64nmol/mL	MCC
6	男	3,205	5	Cit；135.9 μ mol/L, ASA；19.6 μmol/L	—	ASA
7	女	2,750	5	Gal；40.0mg/dL 以上，Gal-1-P；測定不能 ボイトラー法；蛍光あり， エピメラーゼ法；蛍光あり	—	ガラクトース血症Ⅱ型
8	男	3,384	4	C14:1；0.41nmol/mL , C14:1/C2；0.014	C14:1；0.40nmol/mL , C14:1/C2；0.013	VLCAD
9	男	2,878	5	C5OH；1.37nmol/mL C3；3.65nmol/mL，C3/C2；0.14	C5OH；1.66nmol/mL C3；3.36nmol/mL，C3/C2；0.28	MCD
10	女	2,910	5	C14:1；0.88nmol/mL , C14:1/C2；0.062	—	VLCAD
11	女	2,824	4	C14:1；0.88nmol/mL , C14:1/C2；0.030	—	VLCAD
12	男	2,861	4	C3；11.10nmol/mL，C3/C2；0.70	—	MMA（CblC）
13	男	3,560	4	C3；5.04nmol/mL，C3/C2；0.26	C3；4.40nmol/mL，C3/C2；0.40	PA
14	男	3,798	4	C5DC；0.71nmol/mL	C5DC；0.64nmol/mL	GA 1
15	男	2,588	4	C14:1；1.16nmol/mL , C14:1/C2；0.056	—	VLCAD

例，グルタル酸血症Ⅰ型1例，3-メチルクロトニルグリシン尿症2例，複合カルボキシラーゼ欠損症1例，極長鎖アシルCoA脱水素酵素（VLCAD）欠損症6例，ガラクトキナーゼ欠損症（ガラクトース血症Ⅱ型）1例であった。2021年度出生の児で先天性代謝異常症と診断された15例のスクリーニング時の検査結果は**表4**に示す通りである。

精密検査の診断症例15例以外の12例のうち，9例は正常と診断され，3例は現時点（2022年10月）で未確定である。その結果，本スクリーニングの2021年度の1次対象疾患に対する陽性的中率は現時点で55.5％であった。

表5　先天性代謝異常症の年度別スクリーニング成績

（1974～2021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；C it 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；GA-Ⅰ 1；MCCD 2；MCD 1；VLCAD欠損症 6；GAL-Ⅱ 1
計	4,433,595	8,651	1,021	437	PKU 40；HPA 31；BH4 3；MSUD 11；HCU 5；Cit Ⅰ 1；ASA 1；PA 19；MMA 6；IVA 1；GA-Ⅰ 2；MCCD 10；MCD 1；MCAD欠損症 5；VLCAD欠損症 23；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 5
				2次対象 疾患 15	＊シトリン欠損症 5；＊ CTD 6；＊ 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＝メープルシロップ尿症；HCU＝ホモシスチン尿症；CitⅠ＝シトルリン血症Ⅰ型；ASA＝アルギニノコハク酸尿症；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；MCCD＝3-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欠損症；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；GA-Ⅱ＝グルタル酸血症Ⅱ型；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；＊はタンデムマス法二次対象疾患；【】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，メープルシロップ尿症　，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，メープルシロップ尿症　，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，メープルシロップ尿症　，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）

〔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2021年度までの年度別スクリーニング成績を**表5**に示した。なお，2020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2021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加している。そのため，2020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。現在までに発見されたスクリーニング対象疾患数は437例で，その内訳はフェニルケトン尿症40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1例，プロピオン酸血症19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2例，3-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5例，極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症23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-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ガラストース-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ターゼ欠損症（ガラクトース血症Ⅳ型）5例であった。

タンデムマス2次対象疾患は15例で，その内訳は，シトリン欠損症5例，カルニチントランスポーター異常症6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。

現在のスクリーニング対象疾患の発見頻度を**表6**に示した。1次対象疾患の発見頻度は8,847人に1人の割合であり，タンデムマス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，

表6　先天性代謝異常症の発見頻度

（1974～2021年）

疾患			初回検査数	発見数	発見頻度	
アミノ酸代謝異常症	フェニルケトン尿症		4,433,595	40	1/110,840	1/59,913
	高フェニルアラニン血症		4,433,595	31	1/143,019	
	ビオプテリン欠乏症		4,433,595	3	1/1,477,865	
	メープルシロップ尿症		4,433,595	11	1/403,054	
	ホモシスチン尿症		4,433,595	5	1/886,719	
	シトルリン血症Ⅰ型		973,479	1	1/973,479	
	アルギニノコハク酸尿症		973,479	1	1/973,479	
糖質代謝異常症	ガラクトース血症	Ⅰ型	4,417,389	1	1/4,417,389	1/64,962
		Ⅱ型		12	1/368,116	
		Ⅲ型		50	1/88,348	
		Ⅳ型		5	1/883,478	
有機酸代謝異常症	プロピオン酸血症		973,479	19	1/51,236	
	メチルマロン酸血症		973,479	6	1/162,247	
	イソ吉草酸血症		973,479	1	1/973,479	
	グルタル酸血症Ⅰ型		973,479	2	1/486,740	
	3-メチルクロトニルグリシン尿症		973,479	10	1/97,348	
	複合カルボキシラーゼ欠損症		973,479	1	1/973,479	
脂肪酸代謝異常症	MCAD 欠損症		973,479	5	1/194,696	
	VLCAD 欠損症		973,479	23	1/42,325	
	CPT-Ⅱ欠損症		368,064	2	1/184,032	
	TFP/LCHAD 欠損症		973,479	1	1/973,479	
合計				230	1/8,847	
タンデムマス法2次スクリーニング対象疾患						
	シトリン欠損症		973,479	5	1/194,696	
	カルニチントランスポーター異常症		973,479	6	1/162,247	
	グルタル酸血症Ⅱ型		973,479	1	1/973,479	
	CPT-Ⅱ欠損症*		605,415	3	1/201,805	
2次を含めた合計				245	1/7,674	

（注）＊2次対象疾患期間（2012-2017年度）のCPT-Ⅱ欠損症の成績

グルタル酸血症Ⅱ型および1次対象疾患導入以前に発見されたカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼⅡ欠損症を含めた全体の発見頻度は7,674人に1人の割合であった。

〔3〕スクリーニング受検率の推移について

2021年度の受検率（初回検査数/東京都出生数）は93.9%で，過去5年間（2016～2020年度）の受検率はそれぞれ90.8%，90.3%，89.4%，88.5%，86.1%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，GC/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ボイトラー法およびエピメラーゼ法で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

NPOタンデムマス・スクリーニング普及協会（以下，TMS協会）と米国CDC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。TMS協会はおのおの年3回と年1回，CDCはおのおの年3回と年2回の試験を実施している。両者の精度管理において，本会は2021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[3]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，陽性例の精密検査および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，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くこととした。なお，本分析は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，事前に専用のメールアドレスで検査依頼を連絡し，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[4]。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（2022年10月現在）。また，2021年9月から副腎過形成症検査法をELISA－抽出法1項目からLC/MS/MS法5項目へ変更を行った。

2021年度の受託実績は以下の通りである。総検体数は1,921件で，2020年度と比べ20.7％減少した。検体種類別の件数は，ろ紙血液1,130件（58.8％），血清767件（39.9％），尿等24件（1.2％）であった。検査項目別の件数は，アミノ酸分析 782件（40.7％），タンデムマス分析 762件（39.7％），ガラクトース検査 95件（4.9％），副腎過形成症検査 271件（14.1％），その他 11件（0.6％）であった。

図1　予想される繰り下げ日数

受日	配達曜日		
	2021年 9月まで		現在 （繰り下げ日数）
月	火		水 （1日）
火	水		木 （1日）
水	木		金 （1日）
木	金		月 （3日）
金	土		月 （2日）
土	月		火 （1日）
日	月		火 （1日）

（注）おおむね17時までの差し出し（お届け日数の検索結果が「翌々日」配達の地域宛ての場合）
https://www.post.japanpost.jp/2021revision/
（日本郵便ホームページ一部改訂）

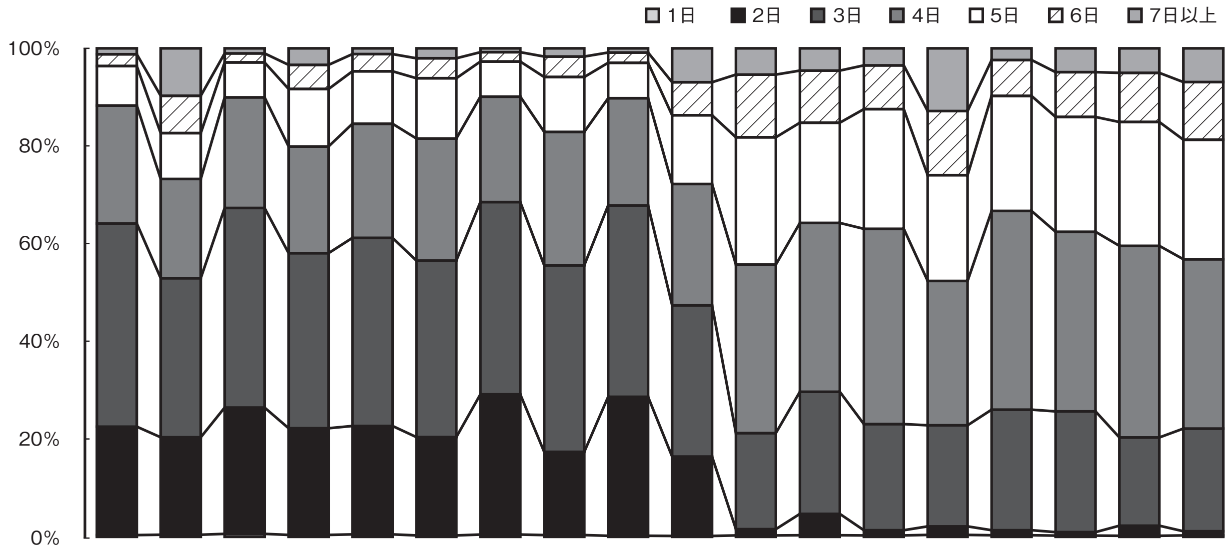
郵便法改正が与えた新生児スクリーニングにおける影響と本会の取り組みについて

本事業は前述したように，日齢4～6日目の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た乾燥ろ紙血液を検体とし，各採血医療機関から本会に郵送され検査が開始される。新生児スクリーニングの対象疾患の一部には，出生後から数日で増悪する疾患もあることから，採血後の遅延を避けるために，採血医療機関へ乾燥ろ紙血液の取り扱いについて日頃より啓発活動をしているところである。

その中で，2020年12月に公布された「郵便法及び民間事業者による信書の送達に関する法律の一部を改正する法律（令和2年法律第70号）」により，日本郵便の業務内容の変更が2021年10月より施行された。

これによる変更では，書留や速達などのオプションサービス（特殊取扱）以外の普通郵便において2021年10月より土曜日配達の休止，2022年1月より翌日配達の休止（以下，両休止について休止と表記）が含まれており，本事業で危惧する郵送日数の繰り下げが生じることとなった。具体的な郵送日数繰り下げの影響は図1に示すように，改定前と比べ1日から3日程度繰り下げて到着すると日本郵便より示されている。これを契機に実施主体の東京都からは2021年8月に東京都の各採血医療機関宛への事務連絡が，日本マススクリーニング学会からは同年11月，全国の産科分娩施設の先生宛に郵送日数繰り下げの対応について協力依頼文書がそれぞれ発出された[5]。これには，採血後速やかに乾燥ろ紙血液を送付することに加えて，学会からの依頼文書には，検体到着の遅れが生じる場合には速達郵便やレターパック等の利用を検討することが示された。実際に東京都における郵便法改正前後（2021年4月～2022年9月）の採血から本会に到着するまでの期間を図2に示す。その結果，休止前（2021年12月まで）では平均3.4日で到着していたのに対し，休止後（2022年1月は移行期のため除外し2月以降）では平均4.4日と1.0日の繰り下げが生じていた。また，採血から5日目以降に到着した平均日数は休止前では全体の15.5％，休止後では39.9％と約2.6倍増加した。この採血後5日目以降に到着した新生児の日齢は最低でも日齢9～11日となっている。別項で報告する先天性副腎過形成症（塩喪失型）においては日齢11～12日で大半が発症することが明らかとなっていることから[6]，これ以上の遅延は避けたい。さらに，大阪府で本事業を行う検査機関の検体到着等に関する調査

図2　月別検体到着日数



	2021年									2022年								
月	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9
到着日数平均	3.3	3.9	3.2	3.5	3.4	3.5	3.2	3.5	3.2	3.9	4.5	4.2	4.3	4.7	4.2	4.3	4.4	4.5

でも休止前が2.1日，休止後が3.1日と東京都と同様に約1日程度の到着繰り下げとなっている事例が報告された[7]。東京都と大阪府の検体到着までの日数を比べると東京都では約1.3日程度の遅延が生じている。これは，本会では2016年4月から採血医療機関からの検体送付に際し，東京都の指示によって普通郵便ではなく，料金受取人払郵便（料金後納）を利用しているためと考えられる。料金受取人払郵便では配達担当の郵便局に郵便物が配達され，局内で郵便物をまとめて通数をカウントしているため，配達までの工程が若干多くなると推測される。このような背景がある中で，本会では休止前から検体到着遅延を可能な限り軽減するため，週末および祝祭日前には配達郵便局へ回収に出向いている。これにより約半日程度前倒しで検査を行うことが可能となり，休止後に翌週まで配達遅延が見込まれる木曜日投函分以降の検体に対しても有効的に対応できていると考えている。

検体到着までの遅れを最小限にするためには，コストバランスを考慮した郵送方法も検討しながら，これまで以上の啓発を採血医療機関へ行い，新生児スクリーニングの最大の目的である早期発見・治療が円滑に実施されるよう，時代の多様性に対応しながら本事業を運用していく所存である。

新規事業導入のための試験研究の実施—拡大新生児スクリーニングの試験研究成績

〔1〕背景

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」を開始したと報告した。ライソゾーム病（以下，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し，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疾患群で，50疾患以上が報告されている。近年，治療法の開発・発展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，公費新生児スクリーニング（公費NBS）と同様に新生児のろ紙血を用いたNBSの実施体制整備が求められている。

表7　本会による拡大新生児スクリーニング対象疾患と検査項目・暫定カットオフ値のまとめ

（2021年度）

対象疾患		検査項目	検査法	暫定カットオフ値
ライソゾーム病	ポンペ病	α-グルコシダーゼ活性値	タンデム質量分析法	1.5（μmol/L/hr）
	ファブリー病 （男児のみ対象）	α-ガラクトシダーゼ活性値		1.5（μmol/L/hr）
	ムコ多糖症Ⅰ型	α-L-イズロニダーゼ活性値		1.7（μmol/L/hr）
	ムコ多糖症Ⅱ型	イズロン酸-2-スルファターゼ活性値		2.0（μmol/L/hr）
原発性免疫不全症	重症複合免疫不全症	TREC増幅数	定量PCR法	6.7（copies/μL）
	B細胞欠損症	KREC増幅数		6.7（copies/μL）
脊髄性筋萎縮症		SMN1増幅数		668（copies/μL）

LSDsに加えて，2007年ごろから厚生労働省研究班を中心に研究がなされてきた原発性免疫不全症（以下，PID）についてもNBSの対象とする地域が近年，急拡大している。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ている。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し，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。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年未満といわれている。また，PIDと同時に検査可能な脊髄性筋萎縮症（以下，SMA）のNBSも急速に広がっている。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。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に遺伝子治療をはじめとす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。2021年3月時点で，全国のおよそ3～4割程度の地域で拡大新生児スクリーニング検査が実施されて20～30万人前後の新生児が受検し，30人以上の患者が診断されている[8)]。このような状況を鑑み，本会では「ライソゾーム病有償検査事業の導入のための試験研究」を「拡大新生児スクリーニング検査事業の導入のための試験研究」に刷新した。その検査の対象疾患は，当初の対象疾患であるLSDs 3疾患（ポンペ病，ファブリー病，ムコ多糖症Ⅰ型）に加えて，LSDs 1疾患（ムコ多糖症Ⅱ型）とPIDのうち重症複合免疫不全症（以下，SCID），B細胞欠損症（以下，BCD），そしてSMAの合計7疾患とした。

〔2〕対象と方法

対象は，東京慈恵会医科大学附属病院の協力で公費NBSと同時に別の採血ろ紙に採取した新生児ろ紙血検体100件と同院小児科で治療中のLSDs成人患者10例，過去の検討の際に入手したLSDs成人患者2例であった。検査法は，LSDsはタンデム質量分析法（NeoLSD MS/MS 6plex＋オプション試薬：パーキンエルマージャパン製）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 TREC／KREC，同SMN1：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，SMN1

の増幅数を検出した。**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。なお，本研究は本会ならびに東京慈恵会医科大学附属病院の倫理委員会の承認を受けて実施した。

〔3〕結果と考察

新生児100例の中で対象とする7疾患を疑う例は存在しなかった。新生児と同時に測定した患者ろ紙血の検査値は，いずれの疾患においても新生児100例とは明らかに異なり，典型的な患者と健常新生児との鑑別は可能であった。この測定結果から，2022年度には東京慈恵会医科大学附属病院をはじめとした採血医療機関と連携した多施設共同の試験研究を実施する計画となった。多施設共同の試験研究期間は2023年3月31日までとし，検査数は3,000～4,000件と想定している。多施設共同の試験研究にも，今回使用した検査機器・検査試薬を引き続き使用することとし，各検査項目測定結果から暫定的なカットオフ値を設定した(**表7**)。

〔4〕試験研究後の体制について

拡大新生児スクリーニングの対象となるのは，公費NBS導入後に病態の詳細が判明し，有効な診断法，治療法，治療薬が開発され，早期治療による予後改善が大きく期待される疾患である。診断法の開発と同時にNBSとして導入可能な効率がよい検査法が開発されたため，NBS実施体制整備の機運が極めて高まり，検査を実施する地域が急増している。しかし，拡大新生児スクリーニングは東京都のみならず全国的にも，自治体からの検査料金助成の対象となっておらず(熊本県など一部地域を除く)，本疾患の検査を希望する者のみを対象とした検査料金受検者負担の体制(有償検査)として導入せざるを得ない。本会においても，試験研究完了後に導入する拡大新生児スクリーニング検査は，東京都全域対象とした有償検査であるが，東京都全域で出生する新生児を対象とする検査であれば，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を待たない。当面は検査費用保護者負担の有償検査として開始し，体制の整備・改善，そして実績を重ねた上で，東京都をはじめとした関係各所と連携し，公費助成，公費実施を目指す。

おわりに

2021年度は公費NBSが開始されて45年目を迎え，タンデムマス法が正式に導入されて10年目となる。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対象疾患への対応など継続して取り組みたい。

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。

（文責　石毛信之）

文献

1) 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.

2) 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.

3) 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 (東京都予防医学協会ホームページからのリンク)

4) 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(東京都予防医学協会ホームページ)

5) 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 (日本マススク

リーニング学会ホームページ)
6) 鹿島田健一：21-水酸化酵素欠損症の新生児マススクリーニングの今後について．日本マススクリーニング学会誌 31：11-19，2021.
7) 田中康太　他：郵便法改正に伴う大阪府（大阪市を除く）でのNBS検体到着の傾向とその対策．日本マススクリーニング学会誌 32：238，2022.
8) 日本マススクリーニング学会技術部会 編：第40回日本マススクリーニング学会技術部会研修会テキスト：47-73，2022.