

日本産婦人科医学会記者懇談会2022年10月19日

# 拡大新生児マススクリーニングの現状と課題 ：小児科側からの取り組み

埼玉医科大学病院 難病センター副センター長  
ゲノム医療科・小児科・希少疾患ゲノム医療推進講座  
一般社団法人 希少疾患の医療と研究を推進する会 (CReARID) 理事

大竹 明



日本産婦人科医学会記者懇談会  
2022年10月19日

## COI 開示

筆頭発表者名：大竹 明

発表演題に関連し、発表者らが開示すべき利益相反状態として

- ・ 役職・顧問職：なし
- ・ 株式保有：なし
- ・ 特許使用料：なし
- ・ 研究費受託：SBIファーマー株式会社(ミトコンドリア病医師主導治験)
- ・ 講演料：サノフィ株式会社
- ・ 原稿料：なし
- ・ 奨学寄付金：なし
- ・ 寄付講座所属：アンジェス株式会社、イドルシアアクテリオンファーマーシューティカルズジャパン株式会社、GC Biopharma Corp. Novel Pharma Inc.
- ・ 贈答品などの報酬：なし

## 本日のお話し

1. 日本小児科学会、日本マススクリーニング学会、AMED研究班の試み
2. 拡大新生児スクリーニングの実際  
(CReARIDの成果を中心に)
3. ムコ多糖症II型 (MPSII) 患者さんのお母さんの生の声

## 本日のお話し

1. 日本小児科学会、日本マススクリーニング学会、AMED研究班の試み
2. 拡大新生児スクリーニングの実際  
(CReARIDの成果を中心に)
3. ムコ多糖症II型 (MPSII) 患者さんのお母さんの生の声

# スクリーニングの基準

(Dobrow MJ et al., CMAJ 190; E422-E429, 2018)

1. スクリーニングプログラムの実施基盤がしっかりしている
2. 発見後のフォローアップ体制が確立
3. スクリーニングプログラムが広く社会に受け入れられている
4. 有益性と有害性（コストも含む）のバランスが取れている
5. スクリーニングプログラムの品質管理ができています

5

## 対象疾患の拡大 ： 各国の状況

1. アメリカ合衆国

6

# RUSP (Recommended Uniform Screening Panel) 選定スコアリング方

表2 RUSP 選定用スコアリング法 (和訳・一部改変版)

評価項目	配点	評価項目	配点
疾患の頻度	100	治療法の有無と利用可能性	50
生後 48 時間以内の発症可能性	100	治療費	50
無治療での疾病負荷の大きさ	100	治療の有効性	200
高感度・特異的な検査法の有無	200	早期介入の利益 (本人)	200
検査法の特徴 (6 項目)		早期介入の利益 (家族)	100
1) 検体採取が容易	100	早期介入が死亡を防ぐか	100
2) スループット	50	確定検査体制	100
3) 分析単価	100*	急性期管理の体制	100
4) 多項目同時測定	50	治療の簡便性	200
5) 同一指標で 2 疾患以上	50	最高点	2,150*
6) 同一検査で多疾患	200	米国での選定基準	1,200 以上

\* RUSP 原法では「分析単価」の配点 = 50 点であり, 合計点は最高 2,100 点となっている。

日本小児科学会雑誌 126巻1号 25~34 (2022年)<sub>7</sub>

## RUSP

Core conditions: >1,200 30疾患

Secondary conditions: 1,000~1,200 25疾患



2020年12月現在のCore conditions

SCID (重症複合免疫不全症)

SMA (脊髄性筋萎縮症)

Pompe

MPS I (ムコ多糖症I型)

ALD (副腎白質ジストロフィ) 等

日本小児科学会雑誌 126巻1号 25~34 (2022年)<sub>8</sub>

# 対象疾患の拡大 ：各国の状況

## 2. 台湾

9

### 台湾（2021年12月現在）

- 「指定項目」：日本の20疾患 + G6PD
- 「自選項目（自己負担あり）」

SCID

SMA

ビオチニダーゼ欠損症

Pompe

Fabry

Gaucher

ALD

G6PD：グルコース 6-リン酸脱水素酵素欠損症

# 対象疾患の拡大 ：各国の状況

## 3. 英国

11

### NSC (National Screening Committee)

2020年12月現在 10疾患

アミノ酸代謝異常3疾患

有機酸代謝異常：2疾患

脂肪酸代謝異常：1疾患

先天性甲状腺機能低下症

鎌状赤血球症

先天性難聴

嚢胞性線維症

# 対象疾患の拡大 ：各国の状況

## 3. 日本

13

## RUSPスコア採点結果①

表4 新規候補疾患のRUSPスコア採点結果 (2,150点満点)

現行対象疾患 (比較参考用)	採点結果	新生児マススクリーニングの有用性
先天性甲状腺機能低下症	1,615	安価な内服薬で発達遅滞を防止できる
フェニルケトン尿症	1,583	食事療法で発達遅滞を防止できる
MCAD 欠損症	1,515	飢餓状態を避けることで低血糖～急死を防止できる
候補疾患：免疫不全症		新生児マススクリーニングの有用性
重症複合免疫不全症	1,675 ~ 1,925	初感染前の造血幹細胞移植で根治可能
B細胞欠損症	2,025	γグロブリン補充療法で感染予防が可能
候補疾患：タンデムマス系		解決すべき課題など
ホモシチン尿症3型	1,275	指標の感度・特異度
オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症	1,270	指標の感度・特異度
高アルギニン血症	1,400	治療薬の有効性評価が未確立
βケトチオラーゼ欠損症	1,575	指標の感度
グルタル酸血症2型	1,275	新生児期発症例が多い
全身性カルニチン欠損症	1,675 ~ 1,815	指標の感度・特異度 / 罹患母体が見つかる

# RUSPスコア採点結果②

候補疾患：ライソゾーム病		解決すべき課題など
Pompe 病	1,075 ~ 1,400	頻度が極めて低い / 遅発型の治療適応判断が難しい
ムコ多糖症 1 型	1,200 ~ 1,250	重症型の中枢神経障害の防止が難しい
ムコ多糖症 2 型	1,125 ~ 1,275	重症型の中枢神経障害の防止が難しい
ムコ多糖症 4a 型	950	骨変形に対する治療薬の効果が不十分
ムコ多糖症 6 型	1,100	頻度が極めて低い
Fabry 病	1,075 ~ 1,500	病型・治療開始時期の判断が難しい X 連鎖遺伝性：ヘテロ母体が罹患者と診断される可能性
Gaucher 病	875 ~ 1,250	重症型の中枢神経障害の防止が難しい
候補疾患：その他		解決すべき課題など
副腎白質ジストロフィー	1,175 ~ 1,335	病型・治療開始時期の判断が難しい
先天性 CMV 感染症	1,150	発症予防法は未確立（早期療育による改善を図る）
脊髄性筋萎縮症	1,309	遅発型の治療開始時期の判断が難しい
胆道閉鎖症	1,150	便カラーカードに代わる高感度検査の実用化が難しい
胆汁酸代謝異常症	1,525 ~ 1,600	複数の疾患が含まれるが、個々の頻度が極めて低い

日本小児科学会雑誌 126巻1号 25~34 (2022年)<sub>15</sub>

# 新規対象疾患候補（日本）

表1 新規対象候補疾患の概要

疾患	スクリーニング検査法	治療法
Gaucher 病	濾紙血酵素活性	酵素補充, 基質合成抑制薬, 化学シャペロン
Fabry 病	濾紙血酵素活性	酵素補充, 化学シャペロン
Pompe 病	濾紙血酵素活性	酵素補充（乳児型は生後最早期に）
ムコ多糖症 1 型	濾紙血酵素活性, ムコ多糖体測定	酵素補充, 造血幹細胞移植
ムコ多糖症 2 型	濾紙血酵素活性, ムコ多糖体測定	酵素補充（重症型には髄腔内投与, 血液脳関門透過製剤を使用）
副腎白質ジストロフィー	C26:0-lyso-ホスファチジルコリン	大脳型：造血幹細胞移植（発症後直ちに）
原発性免疫不全症	TREC, KREC（定量 PCR 法/蛍光法）	SCID：造血幹細胞移植（初感染前に） B 細胞系：γグロブリン補充など
先天性サイトメガロウイルス感染症	濾紙尿ウイルス DNA（定量 PCR 法） *濾紙血は感度不足との指摘あり	難聴・発達遅延への早期介入
脊髄性筋萎縮症	SMN1, SMN2 コピー数（定量 PCR 法）	アンチセンス核酸薬, 遺伝子治療（乳児型は生後最早期に）
胆道閉鎖症	便カラーカード	肝門部空腸吻合術, 肝移植
胆汁酸代謝異常症	濾紙血胆汁酸分析	一次胆汁酸内服



# 実施状況

表 3-a 新規疾患スクリーニング実施状況：自治体単位で実施されているもの（2021年10月1日現在）

実施主体	検査実施施設	Fabry	Pompe	Gaucher	MPS1	MPS2	PID/SCID	SMA	ALD
1 (一社) 北海道希少疾病早期診断ネットワーク	北海道薬剤師会公衆衛生検査センター	○	○	○	○	○	○		
2 (一財) 宮城県公衆衛生協会	宮城県公衆衛生協会						○	○	
3 (公財) ちば県民保健予防財団	かずさDNA研究所							○	
4 (一社) 新潟小児希少疾患協会	(株) 積水メディカル	○	○		○	○	○		
5 (一社) 愛知希少疾患ネットワーク ARDnet	愛知県健康づくり振興事業団	○	○		○	○	○		○
6 (一社) 東海マススクリーニング推進協会 (岐阜県)	岐阜県公衆衛生検査センター	○	○		○	○	○	○	○
7 (地独) 大阪母子医療センター	大阪母子医療センター						○	○	
(一財) 大阪市環境保健協会	大阪市環境保健協会								
8 (一社) 兵庫小児先進医療協議会	(株) 積水メディカル	○	○	○	○	○	○	○	
9 (一社) 愛媛小児先進医療協議会	KM バイオロジクス	○	○	○	○	○	○		△
10 (NPO 法人) IBUKI (福岡県)	KM バイオロジクス	○	○	○	○	○			
11 (一社) 日本小児先進治療協議会 (熊本県)	KM バイオロジクス	○	○	○	○	○	△	△	
12 (公財) 宮崎県健康づくり協会	宮崎県健康づくり協会	○	○		○	○	○		
13 (公財) 鹿児島県民総合保健センター	鹿児島県民総合保健センター	○	○	○	○	○			

Fabry, ファブリー病, Pompe, ポンペ病, Gaucher, ゴーシェ病, MPS1/2, ムコ多糖症 1/2 型, PID, 原発性免疫不全症, SCID, 重症複合免疫不全症, SMA, 脊髄性筋萎縮症, ALD, 副腎白質ジストロフィー  
△試験研究として実施

日本小児科学会雑誌 126巻1号 25~34 (2022年)<sup>17</sup>

疾患基準の作成は進んでいるが、その後の具体的道筋がなかなか描けない

# 本日のお話し

1. 日本小児科学会、日本マススクリーニング学会、AMED研究班の試み
2. 拡大新生児スクリーニングの実際  
(CReARIDの成果を中心に)
3. ムコ多糖症II型 (MPSII) 患者さんのお母さんの生の声

19

## 実施状況

表 3-b 新規疾患スクリーニング実施状況：医療機関等との個別契約で実施されているもの（2021年10月1日現在）

実施主体	検査実施施設	Fabry	Pompe	MPS1	MPS2	MPS4A	MPS6	PID/SCID	SMA	ALD
(一社) 希少疾患の医療と研究を推進する会 CReARID	かずさDNA研究所	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Fabry, ファブリー病, Pompe, ポンペ病, MPS1/2/4A/6, ムコ多糖症1/2/4A/6型, PID, 原発性免疫不全症, SCID, 重症複合免疫不全症, SMA, 脊髄性筋萎縮症, ALD, 副腎白質ジストロフィー

## 対象疾患

- ・ アウドラザイム® (2006年12月～)
- ・ マイオザイム® (2007年6月～)
- ・ ファブラザイム® (2004年4月～)
- ・ リプレガル® (2007年2月～)

2018年2月～

1. ムコ多糖症I型
2. Pompe病
3. Fabry病 (男児のみ)

2019年4月～

4. ムコ多糖症II型
  5. ムコ多糖症IVA型
  6. ムコ多糖症VI型
- ・ エラプレース® (2007年10月～)
  - ・ ビミジム® (2015年2月～)
  - ・ ナグラザイム® (2008年4月～)

- ・ ヒュンタラーゼ® (2021年4月～)
- ・ イズカーゴ® (2021年5月～)

7. 重症複合免疫不全症 (SCID)

2021年4月～

8. 副腎白質ジストロフィー (男児のみ)
9. 脊髄性筋萎縮症

- ・ 造血幹細胞移植、遺伝子治療
- ・ スピンラザ® (2017年)
- ・ ゾルゲンスマ® (2020年)
- ・ エブリスディ® (2021年)

現在 **計9疾患**

21

## OPSの成果

検査実施数  
(2018年2月～2022年8月) 56175 件

達成率 (受検数/出産数) **~70%**

### 診断を受けた症例数

Fabry病 5 件

ムコ多糖症II型 2 件

Pompe病 1 件

SMA **1件**

合計 **9 件 (0.02%)**

### 家計内検索で診断された症例数

Fabry病 2 件

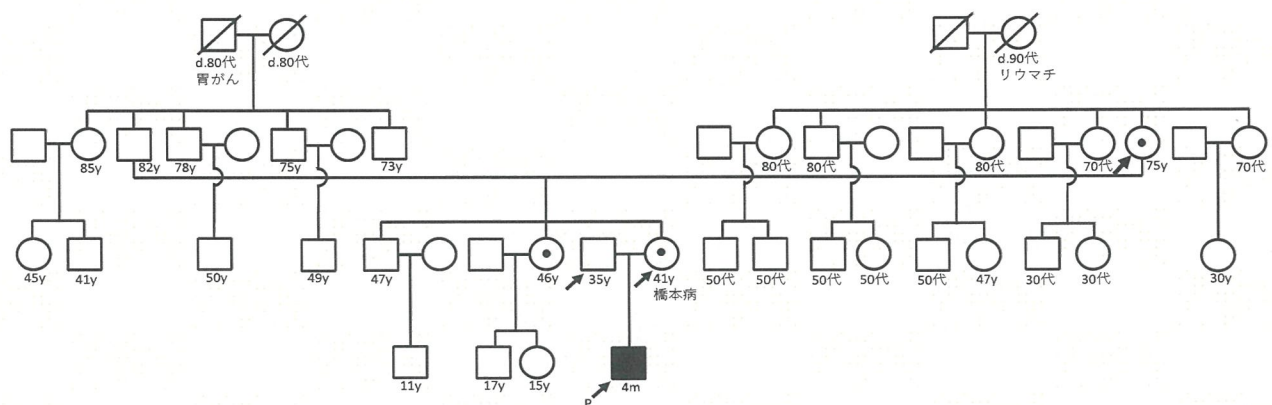
22

## 確定診断症例① Fabry病

### (受診時) 1ヶ月男児

- ・ 在胎37週1日、帝王切開で出生、2798g
- ・ 新生児期問題なく日齢7に退院
- ・ 2週間健診、1ヶ月健診で問題なし
- ・ 新生児オプショナルスクリーニングにてGLA酵素活性の低下  
GLA(Fabry病) 1.02  $\mu\text{mol/h/L}$  (カットオフ値: 2.0) → 要精密検査  
IDUA(MPS I) 7.50  $\mu\text{mol/h/L}$  (カットオフ値: 2.0) → 陰性  
GAA(Pompe病) 13.33  $\mu\text{mol/h/L}$  (カットオフ値: 1.0) → 陰性
- ・ 遺伝学的検査の結果、  
**GLA遺伝子 c.1171A>G : p.Lys391Glu** へミ接合判明  
(既報告のミスセンス変異、薬理的シャペロン反応性あり)

## 確定診断症例① Fabry病

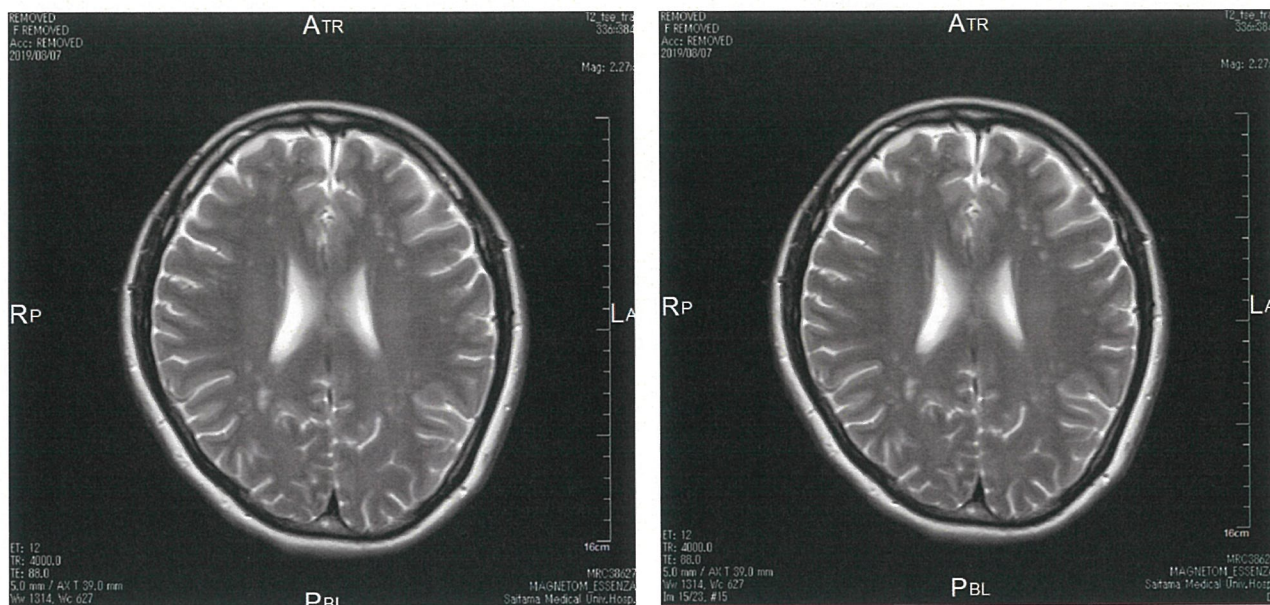


### 【今後の方針】

- ・ 半年おきの外来フォロー、治療開始時期は3歳以降を予定
- ・ 母も遺伝学的検査の結果保因者であることが判明し、脳MRI&心臓精査  
→多発性陳旧性脳梗塞像あり (聞き直すと、25歳時ひどいめまい発作！)
- ・ 母も、断乳後の2020年2月より薬理的シャペロンで治療開始
- ・ 祖母も遺伝子検査施行し保因者であった

## 確定診断症例① Fabry病

### 母 T2WI



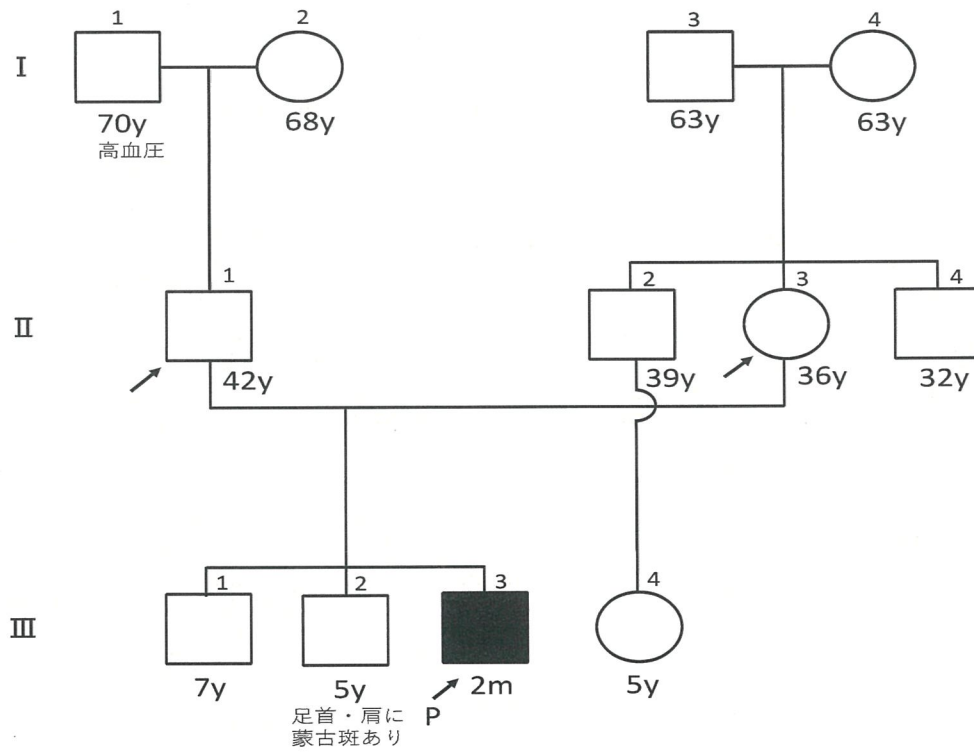
## 確定診断症例② ムコ多糖症II型 (MPSII)

### 【3ヶ月男児】

- ・37週3日、予定帝切で出生、2816g、50.0cm、Apgar 8/9
- ・出生後、多呼吸、陥没呼吸が出現し、深谷日赤NICUに転送となり、2週間入院加療
- ・CReARIDオプションスクリーニングでMPS2要精密検査となり、精査目的に当院受診  
IDS(MPS II) 0.00  $\mu\text{mol/h/L}$  (カットオフ値 : 2.0)
- ・新生児聴覚スクリーニング 左OAEでrefer A-ABRでrefer  
精査は当院神経耳科で行う予定
- ・蒙古斑は臀部、背中、上腕、手背まで多数
- ・臍ヘルニアなし、鼠径ヘルニアなし
- ・遺伝学的検査、尿中ウロン酸分析を依頼

# 確定診断症例②

## ムコ多糖症II型 (MPSII)



埼玉医科大学病院小児科・ゲノム医療科症例



埼玉医科大学病院小児科・ゲノム医療科症例

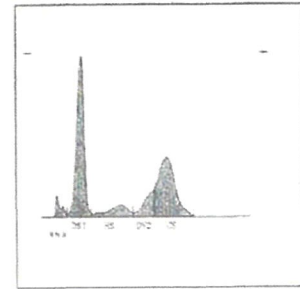
【検査結果】

ウロン酸定量値 (mg/g creatinine)		定性					
		DS1	HS	DS2	CS	KS	他
193	分画比(%)	43	9	10	38	—	—
	定量値* (mg/g creatinine)	83	17	19	74	**	—

\*ウロン酸定量値に各分画比を乗じた値  
\*\*KSはウロン酸定量値には含まれないため  
算出しておりません

DS1, DS2: デルタウロン酸 HS: ヒアルロン酸  
CS: コントロイン酸 KS: グラタン酸

【デントグラム】



【判定コメント】

①ウロン酸定量

高値

②定性

DS/HSの異常排泄を認める

③判定

MPS II が疑われる

④判定医コメント

オプションスクリーニングでMPSIIが疑われた症例です。この所見は、MPSであることを示しています。血液検査による酵素活性測定は、必ずしも必須ではありません。なお、この検査と遺伝子検査の結果をもとに、本症例が将来知的障害を伴うか否かは判断できません。注意深い観察が必要です。

**白血球中 IDA  
1.1 nmol/mg prot/4h 以下**

確定検査として下記の白血球中酵素活性をご依頼下さい。

MPS型	項目名(欠損酵素名)
II	イズロネート-2-スルファターゼ

SRL判定医 奥山 虎之  
国立成育医療研究センター

埼玉医科大学病院小児科・ゲノム医療科症例

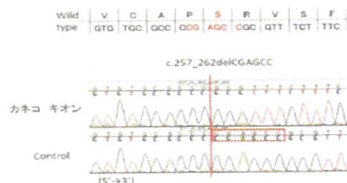
検体名	全血	解析名	PCR-Direct Sequencing
診療部門	埼玉医科大学病院 小児科・ゲノム医療科		
担当医	大竹 明先生		
臨床診断	ムコ多糖症II型		

検査結果

ムコ多糖症II型の原因遺伝子であるIDS遺伝子の全エクソン領域を解析した結果、エクソン3にc.257\_262delCGAGCC / p.86\_87delIPSの6塩基欠失がヘミ接合体で認められました。ムコ多糖症II型の病因変異としてこの6塩基欠失は報告されていません。

所見

c.257\_262delCGAGCC / p.86\_87delIPSの領域はIduronate-2-sulfataseに保存されており、病因変異となる可能性が示唆されます。



画像にIDS遺伝子エクソン3の塩基配列を示します。四角で囲んだ部分はc.257\_262delCGAGCCの部位を示します。

報告年月日 2020/08/28 報告者 三浦/小須賀

国立成育医療研究センター  
National Center for Child Health and Development

埼玉医科大学病院小児科・ゲノム医療科症例

## 確定診断症例② ムコ多糖症II型 (MPSII)

2020.10 (2月)からIDS補充



尿ウロン酸 (mg/gCr)

2020.8 2021.1 2021.7

193 66.9 54.4

2021.12 (1歳5月)からIDSβ ICV



新版K式全領域

髄液中 HS DS+CSA (μg/mL)

2021.7 2022.7

Pre 4.2 2.1

84↓ ~80

3m 2.8↓ 2.0

姿・運 認・適 言・社  
81 86 83

埼玉医科大学病院小児科・ゲノム医療科症例<sup>31</sup>

## 本日のお話し

1. 日本小児科学会、日本マススクリーニング学会、AMED研究班の試み
2. 拡大新生児スクリーニングの実際  
(CReARIDの成果を中心に)
3. **ムコ多糖症II型 (MPSII) 患者さんのお母さんの生の声**



# インタビュービデオ

- ① 新生児一過性多呼吸で産院からA病院、さらにここも満床でF病院に偶然に転院しなければこの病気が無症状のうちに見つかることはありませんでした。これについてのご意見をお聞かせください。
- ② 産後に具合の悪い状態で転院になり気も動転し説明書を読む余裕もなかったと思うが、そんな中でスクリーニングを受けることを決めた一番のポイントを教えてください。
- ③ 生まれた赤ちゃんのうちこのスクリーニングを受けることができているのはまだ1割にもなりません。この事について正直なご意見をお聞かせ下さい。
- ④ 最後に何でも自由なご意見をお聞かせ下さい。

インタビュー内容の公開については、  
保護者の方に文書で同意をいただきました。

33

- ① 新生児一過性多呼吸で産院からA病院、さらにここも満床でF病院に偶然に転院しなければこの病気が無症状のうちに見つかることはありませんでした。これについてのご意見をお聞かせください。

このことを考えると、  
本当に早く病気が見つかって  
よかったなと思います。  
今、〇〇〇は、お兄ちゃんたちのときと  
同じように成長できていますし、  
今元気でいられるのは、病気が早く見つ  
かって治療ができていますからこそだと思  
います。

※インタビュー内容の公開については、保護者の方に文書で同意をいただきました。

34

②産後に具合の悪い状態で転院になり気も動転し説明書を読む余裕もなかったと思うが、そんな中でスクリーニングを受けることを決めた一番のポイントを教えてください。-1

実は、私は産後すぐでしたので、この検査の説明を受けて、受けることを決めたのは夫でした。

夫は、費用がかかっても検査を受けることで安心できればと思って、受けることを決めたようです。

※インタビュー内容の公開については、保護者の方に文書で同意をいただきました。

35

②産後に具合の悪い状態で転院になり気も動転し説明書を読む余裕もなかったと思うが、そんな中でスクリーニングを受けることを決めた一番のポイントを教えてください。-2

実は、私は結果を聞くまで、検査を受けたことも知りませんでした。産院でもコロナの影響で面会も一切なかったですし、〇〇〇の詳しい症状もあまりわからないまま、退院してきて初めてという感じでした。

これで受けて何もなければ安心できるかなとは思いました。

※インタビュー内容の公開については、保護者の方に文書で同意をいただきました。

36

③生まれた赤ちゃんのうちこのスクリーニングを受けることができているのはまだ1割にもなりません。この事について正直なご意見をお聞かせ下さい。-1

この数を聞いたときにあまりにも少なく  
なくて驚きました。

〇〇〇が生まれた産院でも、  
本来運ばれるはずだった病院でも  
この検査を受けられないと聞いたので、  
やはり検査が受けられる病院が少ない  
と思います。

そして費用のことも問題だと思います。

※インタビュー内容の公開については、保護者の方に文書で同意をいただきました。

37

③生まれた赤ちゃんのうちこのスクリーニングを受けることができているのはまだ1割にもなりません。この事について正直なご意見をお聞かせ下さい。-2

出産だけでも高額なお金がかかります。

それに加えて検査を受けるのに  
全額自己負担となると  
やはり検査を受けることをためらう方  
がいると思うので、  
ぜひ補助を出していただきたいですね。

※インタビュー内容の公開については、保護者の方に文書で同意をいただきました。

38

④最後に何でも自由なご意見をお聞かせ下さい。-1

〇〇〇は、生まれてすぐに呼吸障害で大きな病院に運ばれることになって、提携病院がたまたま満床だったので、本当にたまたまF病院に運ばれることになりました。

もし、〇〇〇が元気で生まれてきていたら、もし、提携病院が満床でなければ、もし、運ばれた先がF病院でなければ、今の元気な〇〇〇はいなかったと思います。

※インタビュー内容の公開については、保護者の方に文書で同意をいただきました。

39

④最後に何でも自由なご意見をお聞かせ下さい。-1

今回、こういうたくさんの方の偶然が重なってたまたま病気を早期発見できました。〇〇〇のように偶然が起こらなくても、生まれた病院で当たり前のよう検査ができるようになってほしいですね。そして、検査を受けるかどうか最終的に判断するのは、お父さん、母さんだと思います。お父さん、お母さんが、検査費用のことでためらうことなく検査を受けることを決断できるようにぜひ補助を出していただいて、なるべく自己負担を少なくしていただきたいと思います。一日でも早くそういう日が来ることを願います。

※インタビュー内容の公開については、保護者の方に文書で同意をいただきました。

40

# 今後の課題

## 1. 偽陽性例の減少

- ライソゾーム病におけるpseudodeficiency
- 重症複合免疫不全症

## 2. 達成率(受検率)の向上

- 参加病院数の増加へ向けた努力→産婦人科の先生方との連携
- 病院内での受検率向上の必要性→病院行脚等地道な啓蒙努力

## 3. 被験者費用負担の削減

- 自治体への働きかけの継続

41

# まとめ

1. 医療施設とCReARIDとの契約に基づく有料の任意スクリーニングの形を取る。
2. 開始後4年5か月で56,175人(予想出生数に対する達成率は~70%)に施行し、9人(Fabry 5, MPSII 2, Pompe 1, SMA 1)の患者を発見(頻度は全体で6,240人に1人)
3. 現在の受検施設は関東を中心に55施設であるが、今後増加が見込まれる。
4. 本人は元より、母親等家系内の無症状患者の発見と彼らにおける早期治療にも繋がっている。

42