

2024 年度新生児マススクリーニング事業成績

野町祥介 石川貴雄 宮北佳恵 八田智宏
田中藤樹*1 小杉山清隆*2 石井 玲*3 森川俊太郎*4 長尾雅悦*1

1. 緒 言

札幌市では、1977 年より、厚生省児童家庭局長通知「先天性代謝異常検査等の実施について」¹⁾に基づき、新生児を対象として、放置すると心身の障がいを引き起こす可能性のある病気を早期に発見し、適切な治療に繋げることで、病気の発症を防ぐことを目的とし、「先天性代謝異常等検査」の名称で新生児マススクリーニング事業を開始した。以後 2023 年 3 月まで、総計 813,005 人の新生児に検査を実施し、498 例の患者の早期発見に貢献し、子どもの成育段階で起こる障害発生を未然に防ぐ予防事業として大きな成果をあげている。

加えて、最近では、成育基本法（平成 30 年法律第 104 号）第 11 条に規定する「成育医療等基本方針」に基づく厚生労働省の「成育医療等基本方針に基づく評価指標及び計画策定指針について」において、乳幼児期における保健施策として、「新生児へのマススクリーニング検査の実施により先天性代謝異常等

を早期に発見し、その後の治療や生活指導等につなげるなど、先天性代謝異常等への対応を推進する。」との規程が設けられた²⁾。このことにより、事業の法的根拠について一定の補強がなされた形となっている。

本稿では、2024 年度の 1 年間における、本市のマススクリーニング事業成績をまとめる。

なお、本稿において、アミノ酸は IUPAC の定めた 3 文字表記あるいは 1 文字表記を用いる。また、その他の指標物質について、表 1 の略記を使用する。

2. 方法及び対象

2-1 新生児マススクリーニング

札幌市新生児マススクリーニング実施要綱に従い、原則市内の医療機関で出生した生後 4～6 日目の新生児のうち、保護者が新生児マススクリーニング申込書により検査を申し込んだものを対象とした。検査方法は既報³⁻⁵⁾による。

表 1 本稿で使用している指標物質の略表記と正式名称

略記	名称	略記	名称
TSH	thyroid stimulating hormone	C5-DC	Glutaryl carnitine
FT4	free thyroxine	C8	Octanoyl carnitine
17-OHP	17-hydroxyprogesterone	C10	Decanoyl carnitine
ASA	arginosuccinic acid	C14:1	Tetradecenoyl carnitine
Cit	citrulline	C16	Hexadecanoyl carnitine
C0	free carnitine	C16-OH	3-Hydroxy-hexadecanoyl carnitine
C2	acetyl carnitine	C18	Octadecanoyl carnitine
C3	propionyl carnitine	C18:1	Octadecenoyl carnitine
C5	isovaleryl carnitine	Gal	Galactose
C5:1	tiglyl carnitine	Gal-1-P	Galactose-1-phosphate
C5-OH	3-hydroxy- isovaleryl carnitine		

*1 国立病院機構北海道医療センター小児科 *2 手稲溪仁会病院小児科 *3 札幌医科大学附属病院小児科 *4 北海道大学病院小児科

2-2 事業成績

本市の新生児マススクリーニングを含むスクリーニング事業群が有効に機能しているかどうかを定期的に確認し、必要に応じて事業を改善する目的で制定された「札幌市新生児・乳幼児マススクリーニング追跡調査実施要領」（平成 17 年 2 月 22 日 保健福祉局長決裁）に定められた追跡調査の一環として実施した。すなわち、精査医療機関をはじめとする要精密検査対象者が管理されている医療機関の協力の下、精密検査対象者の受診の有無、受診結果、診断結果、治療内容、長期予後等の情報を把握し、検査結果と突合することにより、事業成績としてとりまとめ、評価を行った。

3. 結 果

3-1 受検者数

2024 年 4 月から 2025 年 3 月までの 1 年間における新生児マススクリーニングの受検数（再検査を除く）は 11,082 件であった。なお、当該期間内の札幌市の人口動態における出生数は 9,486 人であるため、受検率は 116.8%と計算される。札幌市では里帰り分娩における流入数が流出数を上回るため、例年受検数の出生数に対する超過が継続している。

3-2 事業成績

2024 年度における新生児マススクリーニング事業成績を表 2 にまとめた。なお、表 2 において、複数の項目で要再採血もしくは要精査となった例については、それぞれの項目で計上対象とした。また、「指標とカットオフ値」は、一次検査と呼ばれる全検体を対象とした検査におけるもので、項目によっては、二次検査と呼ばれる確認検査を併用しており、その結果も踏まえて、要再採血、要精査等の判断を行っている。これらの詳細については、前年度の報告^{6,7)}を参照されたい。

診断名については、原則として 2025 年 4 月時点で確認できたものを採用した。精密検査において、検査時のカットオフ値の超過が「一過性」と判断されたものについては、最終的に当該疾患の疑いが除

外されたものとして整理した。

初回・再採血含めて、検査の結果、一度でもカットオフ値の超過により、要再採血となったものを単純に積算した数は 213 件となる。なお、重複を除いた場合、初回検査の結果、要再採血となった例数は、表 2 の総計に示した通り、207 例であり、初回検査の結果をもってただちに要精密検査となった例数は 7 例（先天性甲状腺機能低下症疑 4 例、先天性副腎過形成症疑 2 例、フェニルケトン尿症疑 1 例）であった。

全検査結果を通じて要精密検査となったのは、先天性甲状腺機能低下症疑 30 例、先天性副腎過形成症疑 2 例、フェニルケトン尿症疑 2 例、ホモシスチン尿症 I 型疑 2 例、シトリン欠損症等疑 1 例、プロピオン酸血症等疑 1 例、メチルクロトニルグリシン尿症等疑 1 例である。このうち、シトリン欠損症等疑 1 例とメチルクロトニルグリシン尿症等疑 1 例は、複数項目で要精密検査となった重複例であるため、重複を解消すれば、全体での要精密検査例数は 38 例であった。また、2025 年 4 月現在で、疾患として診断されたものは、表 2 にある甲状腺ホルモン不応症疑の 1 例を除き 26 例であった。全体での要精密検査例数は 38 例であることから、新生児マススクリーニング事業全体の陽性反応的中率は 68.4%であった。なお、参考のため、前 10 年間の新生児マススクリーニング事業成績と併せたものを表 3 にまとめた。表 3 における患者数は、良性であっても持続性のものは患者、一過性と診断されたものは非患者として分類した。

3-3 遺伝子診断情報

表 2 に診断名を記載したもののうち、2 例については、精密検査例としてフォローされる中で、病因遺伝子変異の同定により、確定診断に至った。

高フェニルアラニン血症例は、4 日目採血検体を用いた初回検査で Phe が $633\mu\text{M}$ と高値を示し、ただちに要精密検査となり、フェニルケトン尿症の責任遺伝子である PAH から T278I/E78K の複合ヘテロ接合体病因変異が同定されたことに加え、臨床現場

表2 2024年度新生児マススクリーニング事業成績（指標とカットオフ値は一次検査のもの）

マススクリーニング対象項目	指標とカットオフ値	再採血数	精査数	診断名（2025年4月時点）
先天性甲状腺機能低下症	TSH $\geq$ 10.0 μ U/ml blood and FT4 < 0.9 ng/dl serum	165	5	原発性甲状腺機能低下症：3 潜在性甲状腺機能低下症：1
	TSH $\geq$ 10.0 μ U/ml blood		13	原発性甲状腺機能低下症：10 甲状腺ホルモン不応症疑：(1)
	FT4 < 0.9 ng/dl serum		11	原発性甲状腺機能低下症：1 中枢性甲状腺機能低下症：5 潜在性甲状腺機能低下症：1
	FT4 $\geq$ 4.0 ng/dl serum		1	新生児バセドウ病：1
先天性副腎過形成症	17-OHP $\geq$ 5.5 ng/ml blood	1	2	先天性副腎過形成症（21 水酸化酵素欠損症）塩喪失型：2
フェニルケトン尿症	Phe > 120 μ M	3	2	BH4 反応性 高フェニルアラニン血症：1
メープルシロップ尿症	Leu > 350 μ M	0	0	
ホモシスチン尿症Ⅰ型	Met > 50 μ M and Met/Phe > 0.75	4	2	
ホモシスチン尿症Ⅱ型	C3/Met > 0.32	0	0	
ホモシスチン尿症Ⅲ型	Met < 7 μ M	0	0	
アルギニノコハク酸尿症	ASA > 0.5 μ M	0	0	
シトルリン血症 シトルリン欠損症	Cit/全アミノ酸合計 > 0.025	2	1	
メチルマロン酸血症 プロピオン酸血症	C3 > 4 μ M and C3/C2 > 0.25	4	1	プロピオン酸血症：1
イソ吉草酸血症	C5 > 1 μ M	5	0	
グルタル酸尿症Ⅰ型	C5-DC > 0.35 μ M	5	0	
メチルクロトニルグリシン尿症 マルチン ^パ ルミト ^ハ ルトランスフェラーゼ ^セ 欠損症 3-OH-3-メチルグルタル酸尿症 メチルグルタコン酸尿症	C5-OH > 1 μ M	1	1	
3-ケトチオラーゼ欠損症	C5:1 > 0.1 μ M	0	0	
グルタル酸尿症Ⅱ型	C8 > 0.3 μ M and C10 > 0.5 μ M	3	0	
中鎖 α -シロ ^ハ -CoA 脱水素酵素欠損症	C8 > 0.3 μ M and C8/C10 > 1.5	1	0	
極長鎖 α -シロ ^ハ -CoA 脱水素酵素欠損症	C14:1 > 0.4 μ M and C14:1/C2 > 0.013	2	0	
長鎖 3-OH- α -シロ ^ハ CoA 脱水素酵素欠損症	C16-OH > 0.1 μ M	0	0	
カルニチン ^ハ ルミト ^ハ ルトランスフェラーゼ ^セ Ⅰ欠損症	C0/(C16+C18) > 100	1	0	
カルニチン ^ハ ルミト ^ハ ルトランスフェラーゼ ^セ Ⅱ欠損症	C14/C3 > 0.35 and	1	0	
カルニチン α -シロ ^ハ カルニチン ^ハ ルトランスローカー ^セ 欠損症	(C16+C18:1)/C2 > 0.36			
カルニチン ^ハ ルトランスポ ^ハ ータ異常症	C0 < 8.0 μ M	15	0	
ガラクトース血症	Gal > 6.0mg/dL or Gal-1-P > 18.0mg/dL	2	0	
総計（注：複数項目で重複して再採血及び精査となった例は、併せて1として集計したため、単純な合計数とは合致しない）		207	38	26

再採血数には、初回だけでなく、低体重等の理由により2回目以降の検査において再採血となったものを含む

表3 前10年間の新生児マススクリーニング事業成績（2024年度の結果を含む）

年度	受検者数	初回検査結果要再採血数(率) /うち先天性甲状腺機能低下症の要再採血数(率)		精査数	患者数	陽性反応的中率 (患者数/精査数)
2014	16,465	243 (1.48%)	/ 187 (1.14%)	50	32	64.0%
2015	16,474	236 (1.43%)	/ 190 (1.15%)	51	20	39.2%
2016	15,877	153 (0.96%)	/ 121 (0.76%)	31	11	35.5%
2017	15,834	183 (1.16%)	/ 95 (0.60%)	30	17	56.7%
2018	15,038	156 (1.04%)	/ 98 (0.65%)	32	24	75.0%
2019	14,864	131 (0.88%)	/ 79 (0.53%)	32	17	53.1%
2020	13,910	150 (1.08%)	/ 108 (0.78%)	35	24	68.6%
2021	13,731	155 (1.13%)	/ 103 (0.75%)	33	19	57.6%
2022	12,659	156 (1.23%)	/ 112 (0.88%)	26	20	76.9%
2023	11,868	193 (1.63%)	/ 155 (1.31%)	32	25	78.1%
2024	11,082	198 (1.79%)	/ 159 (1.43%)	38	26	68.4%
2014-2023 合計	146,720	1,756 (1.21%)	/ 1,248 (0.85%)	352	209	59.4%

においてテトラヒドロbiopterin (BH4) 負荷試験への反応が認められた事等から、BH4 反応性高フェニルアラニン血症⁸⁾と診断された。

プロピオン酸血症例は、4日目採血検体を用いた初回検査でC3が $7.5\mu\text{M}$ 、C3/C2比0.25で要再採血となり、9日目採血検体を用いた2回目検査でC3が $8.5\mu\text{M}$ 、C3/C2比0.45と増加傾向を認め、精密検査となり、プロピオン酸血症の責任遺伝子であるPCCBからY435C/Y439Cの複合ヘテロ接合体病変異が同定され、当該疾患と診断された。

4. 考 察

4-1 全体評価

2024年度の新生児マススクリーニング事業における再採血数は208、陽性反応的中率68.4%であった。陽性反応的中率は、年単位で集計した場合、母数が少ないため、ある程度の上下動が認められるが、表3の通り前10年間の平均である59.4%と比較しても良好な成績であった。

要精密検査数は、例年と比較して大きな変動はなかった。一方で、要再採血数は2022年度以前と比較すると、2023年度以降増加の傾向が認められた。この増加は、表3に示したように、要再採血例の多くを占める「先天性甲状腺機能低下症」の検査項目において、その数が増えたことが要因となっている。当該検査項目においては、期間内に、検査法、カットオフ値等の変更を行っていないため、単純に誤差であるか、もしくは検査値の分布に変化があった可能性もあるが、検査に使用するキットに関しては、メーカーがロット間の安定性等を評価するために実施するコントロールサーベイにおいて問題は指摘されておらず、検査値に関しては、アメリカ疾病予防センター（CDC）や日本マススクリーニング学会等が実施する外部精度管理プログラムにおいて、関連する指摘を受けた経験はなく、すべてクリアしている。以上の様に、本稿執筆の時点で再採血数が増加した原因として、特定できるものはないが、見出されている患者数に大きな変化はないとはいえ、

再採血率の上昇は、場合によっては検査精度の低下を誘引することもあるため、今後も事業における再採血率を注意深く観察する必要がある。

4-2 札幌市の事業の特徴に関する項目について

札幌市では、先天性甲状腺機能低下症検査においては、従来全例に対し FT4 検査を行っているが、2024 年度の 1 年間のみで、FT4 低値から 9 例、FT4 高値から 1 例の患者の早期発見に結び付いており、あらためて当該検査項目の有用性を示す結果となった。

ホモシスチン尿症検査においては、コンサルタント医の指導の下、Met 高値により疾患の疑いを指摘するⅠ型のみならず、Met 低値により疾患の疑いを指摘するⅡ型及びⅢ型を対象項目とする体制を 2022 年度より運用している。これらの病型の疾患は、札幌市衛生研究所において、二次検査として総ホモシステインを測定する系を確立したこと⁹⁾で、疾患頻度に照らして、適切な再採血率による新生児マススクリーニングが期待され、項目化が実施されたものである¹⁰⁾。実際に 2024 年度の検査実績においては、一次検査において、ホモシスチン尿症Ⅱ型の指標としている $C3/Met > 0.32$ により二次検査を要した例数は 29、ホモシスチン尿症Ⅲ型の指標としている $Met < 7 \mu M$ により二次検査を要した例数は 13 であったが、いずれの例においても、二次検査において総ホモシステインの高値を認めなかったことから、再採血を実施することなく、初回検査のみで疾患の疑いを除外することが可能であった。ホモシスチン尿症Ⅱ型とⅢ型を対象項目に加えながらも再採血数の増加を来たさない現在の系は、一定の有用性を示していると考えられるが、これらの指標を運用することで、患者を発見することが出来るかどうかの評価を行うためには、対象とする疾患の頻度が数十万人に 1 人程度である¹¹⁾ことを考えると、長期的な運用を続ける必要がある。

4-3 診断例に関すること

2024 年の診断例のうち、プロピオン酸血症例については、軽症型とされる遺伝子型 Y435C 変異¹²⁾

を有していた。しかし、当該症例に関して、コンサルタント医より「臨床的にはいわゆる超軽症型ではなく、一時脳波異常やそれに関連した神経症状を呈し、現在も特殊ミルクも用いて治療中であり、その後の経過は良好だが、Y435C 変異を有する症例のフォローに対する警鐘になる」との助言を受けており、日本人において高頻度に同定される当該病因変異¹³⁾について、遺伝子系と表現型の関係に新たな知見をもたらす可能性が示唆された。

5. 結 語

緒言に記述した通り、1977 年の事業開始より、新生児マススクリーニング事業を主管するとともに、直営で検査を実施し、検査法の開発、医療機関との連携体制の構築、追跡調査による事業評価システムの運用等をおこなってきた札幌市衛生研究所であったが、少子化に伴う人口減少により、受検者数の減少傾向が認められた(表 3)ことを踏まえ、2025 年度より新生児マススクリーニング事業のうち検査部分を(一財)北海道薬剤師会公衆衛生検査センターに委託し、北海道と検査機関を統合することで合理化を図った。当該委託にあたっては、札幌市衛生研究所が実施してきた新生児マススクリーニングの検査項目を維持するため、血中総ホモシステイン検査、ガラクトース関連酵素の活性確認検査等の技術継承を行い、従前の検査と同等の検査を維持し、事業の質の低下を来たさないよう、慎重に関係機関との協議を進めた。

2025 年度以降も、衛生研究所が引き続き事業を主管することで、蓄積した技術的・疫学的知見を活用し、事業実施および対象疾患拡充のための医療機関をはじめとする各関連機関との調整・指導、外部精度管理結果に基づく検査機関の評価、検査委託先への技術指導と監査、追跡調査結果と検査結果の突合による陽性反応的中率、再採血実施数による検査精度の把握等による事業評価及び要改善点の洗い出し、効果的なスクリーニングのためのコンサルタント医との協議、ホームページやパンフレット等を

通じた適切な情報発信の検討、これまで実施してきた総計 156 万人分のマススクリーニング関連事業による臨床検査データの管理・解析、必要に応じた医療機関への情報提供、及び同意に基づいて保管している約 20 万人分の血液検体等の管理、事業に付随する各種契約業務等を行いながら、対象疾患の拡充など札幌市のマススクリーニング事業の一層の充実に努めたい。

また、札幌市衛生研究所が、その歴史において日本のマススクリーニングの進展に果たした役割及び国際貢献については、別の機会にまとめることが出来れば幸いである。

6. 文 献

- 1) 日本マススクリーニング学会ホームページ
https://www.jsms.gr.jp/download/MHLW_MCH_19770712_1.pdf
- 2) 厚生労働省ホームページ
https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc7584&dataType=1&pageNo=1
- 3) 重松陽介, 畑郁江, 稲岡一考: タンデムマス・スクリーニングにおける非誘導体化分析, 日本マス・スクリーニング学会誌, **21**, 213-218, 2011
- 4) Yamaguchi A, Fukushi M, Mizushima Y et al: Microassay system for newborn screening for phenylketonuria, maple syrup urine disease, homocystinuria, histidinemia and galactosemia with use of a fluorometric microplate reader. *Screening*, **1**, 49-62, 1992
- 5) Beutler E, Baluda M, Donnell GE. A new method for the detection of galactosemia and its carrier state. *J. Lab. Clin. Med.* **64**, 695-705, 1964
- 6) 和田光祐, 石川貴雄, 齋藤大雅 他: 2023 年度新生児マススクリーニング代謝異常症検査結果, 札幌市衛生研究所年報, **51**, 62-70, 2024
- 7) 藤倉かおり, 吉永美和, 野町祥介 他: 新生児マススクリーニング内分泌疾患検査結果(2022~2023 年度), 札幌市衛生研究所年報, **51**, 71-76, 2024
- 8) Kure S, Hou DC, Ohura T et al: Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Pediatr. Sep*;135(3), 375-8, 1999
- 9) 吉永美和, 石川貴雄, 手塚美智子 他: LC-MS/MS によるろ紙血及び尿中総ホモシステインの測定, 札幌市衛生研究所年報, **47**, 39-47, 2020
- 10) 田中藤樹: ホモシチン尿症の新生児スクリーニング新規指標の導入 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業) 分担研究報告書(2023)
https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/report_pdf/202310062A-buntan4.pdf
- 11) 遺伝疾患プラスホームページ
<https://genetics.qlife.jp/diseases/homocystinuria>
- 12) Yorifuji T, Kawai M, Muroi J et al: Unexpectedly high prevalence of the mild form of propionic acidemia in Japan: presence of a common mutation and possible clinical implications. *Human Genetics* **111**(2):161-5, 2002
- 13) 久原とみ子: タンデムマスを用いる先天性代謝異常症の拡大スクリーニングの現状. 日衛誌(Jpn. J. Hyg.), **69**, 60-74, 2014
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjh/69/1/69_60/_pdf

※ 各 URL の閲覧確認は 2025 年 6 月 30 日