

第3回新生児スクリーニング全国ネットワーク会議

日 時：令和 2 年 2 月 7 日（金）12:30～16:30

場 所：東京・TKP 品川カンファレンスセンターANNEX（3 階 ホール 2）

参加者：約 70 名

プログラム	
12:30 開会のあいさつ・来賓紹介 12:35 日本マススクリーニング学会 12:40 厚労省あいさつ 12:45 全国衛生部長会あいさつ 12:50 公衆衛生協会あいさつ	山口清次（島根大学小児科） 大浦敏博（学会理事長、仙台市立病院） 小林秀幸（母子保健課課長） 鶴田憲一（全国衛生部長会 会長） 北川定謙（公衆衛生協会 名誉会長）
I. マススクリーニング関連の班研究の紹介（13:00～13:50） 座長：大浦敏博	
13:00 公衆衛生協会分担事業「自治体と協力した新生児 マススクリーニングの標準化・効率化」 13:10 厚労科研「新生児スクリーニングの医療経済的評 価・情報共有」 13:20 AMED「検討されている新規対象疾患」 13:30 自由討論（20 分）	山口清次（島根大学小児科）公衆衛生協会 助成事業 分担事業者 但馬 剛（成育医療研究センターNS 研究 室長）厚労科研研究班研究代表者 但馬 剛 AMED 研究班研究代表者
II. 各地区の新生児スクリーニングの現状と課題（13:50～14:50） 座長：新宅治夫	
13:50「神奈川県の新児スクリーニングの現状と 課題」 14:05「新潟県の現状と課題」 14:20「長崎県の現状と課題」 14:35 自由討論（15 分）	室谷浩二（神奈川こども病院内分泌代謝） 入月浩美、長崎啓祐（新潟大学小児科） 伊達木澄人（長崎大学小児科）
-----休憩（20 分）-----（14:50～15:10）	
III. 最近のトピックス（15:10～16:20） 座長：但馬 剛	
15:10「ロタワクチンの定期接種化と免疫不全症マス スクリーニング」 15:30「新しく発見されたガラクトース血症Ⅳ型」 15:50「甲状腺スクリーニングにおける FT4 測定の意義」 16:10 自由討論（10 分）	遠藤明史、今井耕輔（東京医歯大小児科） 菊池敦生、呉 繁夫（東北大学小児科） 沼倉周彦（山形大学小児科）
16:20 あいさつ 16:30 事務連絡 16:35 閉会	中田智彦（厚労省難病対策課） 鶴見晴子（AMED） 盛一享徳（成育医療研究センター） 米山克俊（公衆衛生協会） 山口清次（島根大学小児科）

※本研究は、厚生労働省健康局地域保健総合推進事業費補助金 日本公衆衛生協会（理事長 松谷有希雄）助成事業「自治体の枠を超えた新生児スクリーニングの標準化・効率化に関する研究」（分担事業者：山口清次）、および全国自治体、全国衛生部長会（鶴田憲一会長）のご協力を得て研究を進めています。

全国新生児スクリーニングネットワーク会議（2020.2.7）

参加者と各県の中核的医師

1.各県からの参加医師（＝：今回欠席）・自治体の担当者

	都道府県名	会議参加者		今年度の中核的医師	
		参加者名	所属	氏名	所属
1	北海道	長尾雅悦	国立病院北海道医療セ	長尾雅悦	国立病院北海道医療セ
2	青森県	＝		中核医を置いていない（弘前大小児科 八木弘子）	
3	岩手県	伊藤歩惟	県立二戸病院	和田泰格	岩手医科大学付属病院
4	宮城県	市野井那津子	東北大学	市野井那津子	東北大学
5	秋田県	＝		高橋勉	秋田大学
		太田麻純	保健・疾病対策課		
6	山形県	沼倉周彦	山形大学	沼倉周彦	山形大学
7	福島県	＝		陶山和秀	福島県立医大
8	茨城県	岩淵 敦	筑波大学	鴨田知博	筑波大学
9	栃木県	窪田 満	国立成育医療センター	窪田 満	国立成育医療センター
		栗原健斗	保健福祉部こども政策課		
10	群馬県	大澤好充	群馬大学（現 島根大学）	大津義晃	群馬大学
11	埼玉県	味原さや香	埼玉医科大学	大竹 明	埼玉医科大学
12	千葉県	高柳正樹	帝京平成大学	高柳正樹	帝京平成大学
13	東京都	窪田 満	国立成育医療センター	都として委託しているわけではない（窪田 満）	
		鬼束洸太	福祉保健局少子社会対策部家庭支援課		
14	神奈川	室谷浩二	神奈川県立こども医療センター	室谷浩二	神奈川県立こども医療センター
15	新潟県	入月浩美	新潟大学	長崎啓祐	新潟大学
16	富山県	＝		県として指定なし（富山県立中央病院 五十嵐登）	
17	石川県	＝		久保 実	石川県総合看護専門学校
18	福井県	畑 郁江	福井県立病院	畑 郁江	福井県立病院
19	山梨県	齋藤朋洋	山梨県立中央病院小児科	齋藤朋洋	山梨県立中央病院小児科
20	長野県	竹内浩一	長野県立こども病院	竹内浩一	長野県立こども病院
21	岐阜県	笹井英雄	岐阜大学	深尾敏幸	岐阜大学
22	静岡県	緒方 勤	浜松医大	緒方 勤	浜松医大
23	愛知県	＝		伊藤哲哉	藤田医科大学
24	三重県	＝		平山雅浩	三重大学
25	滋賀県	＝		丸尾良浩	滋賀医科大学
26	京都府	森 潤	京都府立医科大学	森 潤	京都府立医科大学
27	大阪府	新宅治夫	大阪市立大	非公式なので公開しない	
28	兵庫県	非公開		非公開	
29	奈良県	西久保敏也	奈良県立医科大学	西久保敏也	奈良県立医科大学
30	和歌山	利光充彦	和歌山県立医科大学	利光充彦	和歌山県立医科大学
		慈幸太一	福祉保健部健康局健康推進課母子		
31	鳥取県	＝		難波範行	鳥取大学
32	島根県	小林弘典	島根大学	小林弘典	島根大学
33	岡山県	古城真秀子	岡山医療センター	県としてして指定なし（古城真秀子）	

	都道府県名	会議参加者		今年度の中核的医師	
		参加者名	所属	氏名	所属
34	広島県	香川礼子	広島大学	香川礼子	広島大学
35	山口県	守分 正	国立岩国医療センター	守分 正	国立岩国医療センター
36	徳島県	小谷裕美子	徳島大学	小谷裕美子	徳島大学
37	香川県	=		伊藤道德	四国こどもとおとなの医療センター
38	愛媛県	井上博晴	愛媛県立中央病院	県として指定なし（井上博晴）	
39	高知県	荒木まり子	高知大学小児思春期医学講座	荒木まり子	高知大学小児思春期医学講座
40	福岡県	廣瀬伸一	福岡大学	廣瀬伸一	福岡大学
41	佐賀県	田代恭子	久留米大学検査	県として指定なし（久留米大学 渡邊順子）	
42	長崎県	伊達木澄人	長崎大学	伊達木澄人	長崎大学
43	熊本県	=		中村 公俊	熊本大学
44	大分県	渡邊裕美	大分市医師会立アルメイダ病院検査	井原健二	大分大学
45	宮崎県	=		澤田浩武	宮崎大学
46	鹿児島	米衛ちひろ	鹿児島大	米衛ちひろ	鹿児島大
47	沖縄県	知念安紹	琉球大学	知念安紹	琉球大学

2.研究協力者

鶴田憲一	静岡県理事（全国衛生部長）
但馬 剛	成育医療研究センター

3.厚労省

小林秀幸	厚労省母子保健課課長
千先園子	厚労省母子保健課課長補佐
中田智彦	厚労省難病対策課課長補佐

4.公衆衛生協会

北川定謙	公衆衛生協会名誉会長
松谷有希雄	公衆衛生協会理事長
米山克俊	公衆衛生協会事務局次長
廣末幸子	公衆衛生協会事務局員

5.その他

菊池敦生	東北大学小児科
大浦敏博	仙台市立病院小児科
遠藤明史	東京医科歯科大学小児科
鶴見晴子	日本医療研究開発機構(AMED)
盛一享徳	成育医療研究センター
石毛信之	(公財)東京都予防医学協会
青木菊麿	愛育会研究部長（特殊ミルク）
此村恵子	国立保健医療科学院
李 知子	兵庫医科大学小児科
坊 亮介	神戸大学小児科
川口耕一	NPO法人TMS普及協会東京オフィス

6.研究班事務局

山口清次	島根大学小児科
古居みどり	島根大学小児科、書記

各自治体の新生児スクリーニングの現状と課題等

・中核医と自治体担当者を対象としたアンケート

	都道府県名	2018 出生数	発見 患者	診断・治療上の問題点 その他	自由記載 (議)会議で取り上げて欲しい内容 (自)自治体担当者の記載
1	北海道	34,040	3	C3、C3/C2高値の精査により、ビタミンB12欠乏症の母子例が発見された	(議)使用済みの保管検体の研究利用を可能とする同意書作成、自治体の承認の必要性
2	青森県	8,035	1		
3	岩手県	8,175	0	出生数が減っている東北地域は今後どうしたら良いのか	(議)少子化でどのように変化させていくのか
4	宮城県	16,648	1	尿中有機酸分析で2-メチルアセト酢酸が検出されずHADID病との鑑別のため繰り返し検査が必要だった	新規スクリーニング拡大の方向性などについて継続して情報共有が必要 (議)発見された患者の追跡の現状・課題
5	秋田県	5,396	0		
6	山形県	7,259	1	検査結果判明と高アンモニア血症発症が同時だった(日齢10)長期フォローの仕組みがない	(議)ガラクトース血症IV型、FT4スクリーニング、拡大スクリーニング
7	福島県	13,217	0		
8	茨城県	20,431	-		(自)NBS対象疾患の拡大について、医師より様々な提案があるが、国通知以外の疾患の選択基準が明確でないため対応に苦慮している
9	栃木県	14,029	0		
10	群馬県	13,279	5	TMSで診断された場合、県内に専門医がないため、退院後のフォロー体制の構築が難しい	(自)課題：対象疾患の追加について
11	埼玉県	53,069	2	ガラクトースのカットオフ値の変更	ガスリーろ紙の初回採血時期が不都合→各病院に説明の電話をして解決した
12	千葉県	44,054	5		
13	東京都	108,990	9	シトリン欠損症は公式なNBS対象疾患でないため、「シトルリン血症1型」かつ「ガラクトース血症」疑いで要精査とした CPT2欠損症2例、C16の明らかな上昇を認めなかった(比で診断した)	未熟児の判定基準 典型例以外では、最終的に遺伝子検査で診断
14	神奈川県	68,131	-		
15	新潟県	14,967	0	児のC5-OH高値を契機に見つかった母体メチルクロトニルグリシン尿症あり	(自)ライソゾーム病のマスクリーニングを実施検討中。関係機関と調整中。
16	富山県	7,178	-		
17	石川県	8,696	0	発見者数が減少している感じがする(出生数の減少を考慮しても)	全国的な発生頻度に変化はありますか？ 発見された患者のフォローアップについて調査はされていますか？ (自)マスクリーニングで診断がついた児がその後どのようにフォローされているか把握できない。自県のデータと、全国平均を比較している。各県のデータがあると、いろいろ比較分析できる(地方と中央、自県の特徴など)
18	福井県	5,856	1	マスクリーニング陰性で、胆汁うっ滞の精査にてPhe高値を指摘され、精査の結果、軽症PKUと診断された症例あり	TMS陽性例の精査体制には問題ないが、大学以外の医療機関への情報提供、研修会などの取組みが必要と考えている (議)各県での取り組み紹介・新生児マスクリーニング全体での診断数、診断や治療で問題のあった例などの情報提供
19	山梨県	5,705	1		(自)保健師が要精密検査となった児への受験勧奨、予後の把握をしている。陽性者の予後の把握をどこまですべきかが課題(支援の受け皿が少ない、保護者からの理解)
20	長野県	14,519	0		(自)課題：助産所における採血手段。医療機関から検査機関へのろ紙の輸送方法
21	岐阜県	14,039	0		
22	静岡県	26,261	5		

	都道府県名	2018 出生数	発見 患者	診断・治療上の問題点 その他	自由記載 (議)会議で取り上げて欲しい内容 (自)自治体担当者の記載
23	愛知県	62,436	6		
24	三重県	12,663	3		
25	滋賀県	11,598	-		
26	京都府	18,521	0		
27	大阪府	66,602	6	SCIDのスクリーニングは今年秋までにスタート予定 SMA LSDなども必要	(議)SCIDのスクリーニング
28	兵庫県	41,605	7	C5上昇で陽性→新生児でオラペネム内服している症例あり 擬陽性が多すぎる疾患複数 軽症例 VLCADを含む軽症のフォローをいつまで行うべきか	高メチオニン血症-保険で遺伝子検査ができず酵素活性を調べられない疾患のフォロー (MAT欠損など) (議)新規スクリーニング対象疾患 全国で進んでいるパイロットをどうまとめるか 陽性者に誤った情報を与えないためのリーフレット作成
29	奈良県	8,965	2		(自)マススクリーニングで要精査となった児の確定診断の結果を把握する体制ができてない。把握、フォローする体制作りが課題
30	和歌山	6,464	2		(自)NBS全国NW会議:他自治体での取り組み事例の発表は参考になる、NBSに関して、他自治体とのつながりが得られる場となる事を期待する
31	鳥取県	4,310	0		
32	島根県	5,109	0	特定の病院からVLCADなどの精査が多い問題は、今のところ解決できていない	連絡協議会をつくる方向で県と協議中
33	岡山県	14,910	1	特殊検査の煩雑さ 保険外検査の病院持ち出し	(議)中枢性甲状腺機能低下症の頻度、疑陽性・偽陰性症例について 郵便事情(災害時、集荷減など)への対応
34	広島県	22,150	1	C5-OH上昇により精査となり、母がメチルクロトニルグリシン尿症と診断されたケースでの母の医療管理方針について	TMSスクリーニング精査はほぼ広島大学に集約されており、把握が容易となっている
35	山口県	9,455	0		診断のプロセスと説明、170HPの早産児の検討等を行った
36	徳島県	5,182	0	発見例がある年と無い年とあり、毎年連絡協議会を開くのが難しい	(議)全国的に問題になった事例の症例集をつくり啓蒙につかえるような冊子が作れないか
37	香川県	7,387	2		(自)自治体担当者の会議への参加は、会議内容によっては望ましい
38	愛媛県	9,569	1		
39	高知県	4,837	0		(自)医療機関と検査機関と連携した検査体制ができています
40	福岡県	43,438	4		(議)検体を今後の新生児マススクリーニング法の改良、開発、拡大のための研究に使用する場合の倫理的問題の解決法 (自)課題:フォロー体制の更なる強化
41	佐賀県	6,743	0		
42	長崎県	10,558	1	TSH, FT4同時測定を再三自治体に要望しているが、予算を理由に実現していない	
43	熊本県	14,657	2		
44	大分県	8,658	2		
45	宮崎県	8,797	4	PKUの症例は未熟児で、未熟児栄養により著明な高Phe血症をきたしていた	(自)課題:陽性的中率の向上、拡大スクリーニングの導入
46	鹿児島	13,209	0		
47	沖縄県	16,217	3	沖縄本島の発送では普通郵便で、長期休暇の際など検査施設に到着遅れることがあり、追跡もできないため苦慮している	離島においてNBS濾紙発送は2日以内で簡易書留または特定記録を利用していて問題なし
合計		946,014	81	←患者数は、43都道府県のデータ	

自治体の枠を超えた新生児スクリーニングの 標準化・効率化に関する研究

島根大学小児科特任教授
山口清次

(協力) 但馬 剛(国立成育医療研究センター新生児スクリーニング室長)
大浦敏博(日本マススクリーニング学会理事長、仙台市立病院副院長)
鶴田憲一(全国衛生部長会、静岡県理事)
※古居みどり(事務局担当、島根大学小児科)

1

研究背景と目的

本研究の背景

- 新生児マススクリーニング(NBS)事業は自治体事業
- NBS対象疾患は希少疾患である(数万～数十万人に一人)
- 自治体単位では事業評価が困難

本研究の目的

- 自治体の枠を超えたNBS全国ネットワークを構築する
- 患者登録、追跡体制の構築(正確なエビデンス)

2

これまでの研究経緯と本年度の研究

事業課題	研究内容
平成27年度 各自治体と協力した新生児マススクリーニング(NBS)事業の現状調査と体制立て直しに関する研究	・各自治体におけるNBS事業の実態調査(検査費用、患者情報把握状況、意識調査)
平成28年度 新生児マススクリーニング事業における長期追跡体制のあり方に関する研究	・成人PKU患者85名の長期予後調査
平成29年度 各自治体の新生児スクリーニング連絡協議会の全国ネットワーク化による事業の質向上に関する研究	・連絡協議会活動状況、患者登録・追跡体制 ・「第1回新生児スクリーニング全国ネットワーク会議」の開催
平成30年度 自治体と協力した新生児スクリーニングの全国ネットワーク化の推進に関する研究	・新生児スクリーニングの標準化の意向調査 ・「第2回新生児スクリーニング全国ネットワーク会議」の開催(各自治体中核医師中心)
令和元年度(本年度) 自治体の枠を超えた新生児スクリーニングの標準化・効率化に関する研究	・3才時点の患者(2016年生まれ)の予後調査 ・「第3回新生児スクリーニング全国ネットワーク会議」の開催

3

研究方法

- 1) 中核医師を対象としたアンケート
・2018年度発見患者数の調査
・2016年度出生の患児の予後調査
- 2) 自治体担当部署を対象としたアンケート
・連絡協議会の活動状況の調査
- 3) 第3回新生児スクリーニング全国ネットワーク会議
・2020年2月7日(金)開催(東京)

4

TMSスクリーニングで発見された患者数と自治体 (2016～2018年度)

年間発見患者数	自治体数		
	2016	2017	2018*
12～15	1	1	1
9～10	1	3	2
7～8	1	4	0
6	3	1	2
5	1	2	1
4	7	2	2
3	3	2	3
2	11 ³⁰	6 ²⁹	5 ³⁰
1	7	13	9
0	12	10	16

*集計途中(未返信6自治体)

年間2人以下自治体

ゼロだった自治体

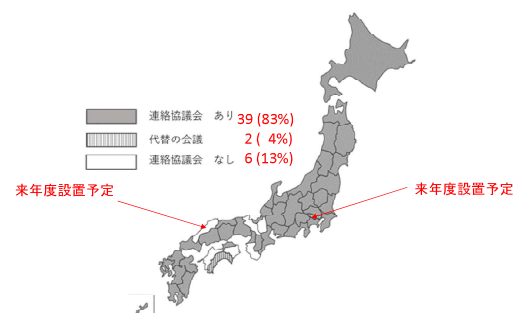
5

タンデムマス発見症例 ★自治体対象 ★中核医師

病名	特発性低カルシウム血症 (自治体) 2017	中核医師(小児科医)	
		2017	2018
フェニルケトン尿症	20	22	9
高Pho血症	—	7	6
PTPS欠損症	—	2	—
シトリン欠損症	—	12	7
シトリン血症Ⅰ型	1	1	4
MAT欠損症	—	2	1
ホモシスチン酸血症	2	3	—
メーブルシロップ尿症	0	0	—
メチルマロン酸血症	7	5	3
プロピオン酸血症	13	19	17
WCC欠損症	4	5	7
イソ酪氨酸血症	1	1	—
グルタル酸血症Ⅰ型	0	1	1
マルチプルカルボキシルーゼ欠損症	1	2	1
CPT1欠損症	1	1	—
CPT2欠損症	0	2	3
CACAT欠損症	—	—	1
VLCD欠損症	18	16	8
MCAD欠損症	9	18	2
カルニチン欠乏症	0	4	1
計	77	123	74*

未返信(6)
茨城、群馬、埼玉、神奈川県、富山、滋賀

各自治体連絡協議会設置状況



7

8

各自治体の連絡協議会の 設置状況と活動

TMSスクリーニングの現状と課題

	自治体担当者	中核医の回答
	自治体数	自治体数
おおむね順調	34 (83%)	37 (95%)
課題あり	7 (17%)	2 (2%)
回答数合計	41	39
未返信または、未記入	6	8
計	47	47

課題(自由記載)

自治体担当者	中核医師
a. 確定診断の結果を把握する体制ができていない b. フォロー体制の更なる強化 c. 追跡の情報が把握できず(治療しているか否か等) d. 一次以外の対象疾患の取り扱い e. 助産所における採血手段、検体郵送方法	a. VLCADの異常が特定の産院に集中

9

発見患者の登録と追跡体制

10

2016年度発見患者の調査(中核医師対象) ～成育医療センターで実施中(倫理委員会承認)～

2016年度 出生で	NBS時点の結果 (2017年調査)	患者ID		最終診断名 (一人1件)	2019年時点の状況		備考 症状、所見など
		生年月日	男女		生	死	
アミノ酸 (例)	高Phe血症(3) 高Met(2)						
有機酸 (例)	PPA(2)						
脂肪酸 (例)	VLCADD(2)						

患者ID・性 最終診断名の確認 生死と発育発達

該当患者があれば表の隅の部分のみ記入してください。
 ● 生年月日: 2016年11月9日生まれなら、「1911」としてください
 同じ月に同じ表番があれば、「1911-a」、「1911-b」の順にしてください
 ● 現時点の状況とは: 2019年時点の発育発達の状態(選択肢にチェック)
 □A: 正常範囲
 □B: 軽度遅れ(運動発達正常で、言語遅れ、軽度発達遅延)
 □C: 中重度(運動は立っているが、遅れ顕著)
 □D: 重度の遅れ(寝たきり状態)
 □E: 判定困難

11

2016年発見症例の3年後の予後調査

2016年時点の報告例 121例

消息の判明した小児 68 → 生存例 56 → 軽い障害 4
 (治療不要、通院せず 22) 死亡例 1

シトリン欠損症 1
 フェニルケトン尿症 1
 プロピオン酸血症 2

※通院しなくなった例: ① 軽症型(軽症プロピオン酸血症)
 ② 診断名の変更(一過性と判明、ヘテロと判明)

新生児スクリーニング 全国ネットワーク会議

13

第3回新生児スクリーニング全国ネットワーク会議 令和元年2月7日(金)東京

I. マスクリーニングの標準化に向けた研究紹介	
公衆衛生協会補助金「自治体と協力した新生児マススクリーニングの標準化・効率化」	山口清次(島根小児科)
厚労科研「タンデムマス分析の標準化、新生児スクリーニングの医療経済的評価・情報共有」	但馬 剛(成育セ研究所)
AMED「検討されている新規対象疾患」	但馬 剛(成育セ研究所)
II. 各地区の新生児スクリーニングの現状と課題	
神奈川県の新生児スクリーニングの現状と課題	室谷浩二(神奈川県内分科代謝)
新潟県の現状と課題	入月浩美、長崎啓祐(新潟大学小児科)
長崎県の現状と課題	伊達木澄人(長崎大学小児科)
III. 新生児スクリーニングの最近のトピックス	
「ロタワクチンの定期接種化と免疫不全症マススクリーニング」	遠藤明史、今井耕輔(東京医科歯科大学小児科)
「新しく発見されたガラクトース血症IV型」	菊池敦生、呉 繁夫(東北大学小児科)
「甲状腺スクリーニングにおけるFT4測定意義」	沼倉周彦(山形小児科)

14

全国ネットワーク会議に対する自治体担当者の意向調査

	自治体数		自治体数
意義がある	39	参加が望ましい	13
あまり意味はない	0	必要性はない	0
その他	1	わからない	21
未返信・未記入	7	その他	6
計	47	未返信・未記入	7
		計	47

15

まとめ

- 中核医師を対象に、2018年度発見患者数を調査
各自治体で中核医師の指名を
- 各自治体連絡協議会の設置状況: 83~85%
- タンデムマススクリーニングは概ね順調
自治体が最終診断を把握困難な地域あり
- 2016年出生の患者の3年目の患者追跡調査の結果
治療の不要な患者も相当数ある――最終診断の確認が重要
調査した症例は予後の良い患者に偏っていた
- 第3回NBS全国ネットワーク会議
中核医師のみならず、自治体、産科、検査機関などの参加も検討

16

平成31年度 厚生労働省地域保健総合推進事業 日本公衆衛生協会補助事業

各自治体の新生児スクリーニング連絡協議会の
全国ネットワーク化による事業の質向上に関する研究

第3回 新生児スクリーニング全国ネットワーク会議

厚生労働行政推進調査事業費補助金
**新生児マススクリーニング検査に関する
疫学的・医療経済学的研究**

— 情報共有 —

協力事業者： 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)

現行の新生児マススクリーニング関連研究班

2017～19年度 厚生労働行政推進調査事業（代表：但馬）
「新生児マススクリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究」
＊山口班の後継としての「マススクリーニング研究班」

2019年度 厚生労働省地域保健総合推進事業
(日本公衆衛生協会補助事業：分担事業者：山口清次)
「自治体の枠を超えた新生児スクリーニングの標準化・効率化に関する研究」

2017～19年度 厚生労働科学研究 難治性疾患政策研究事業（代表：中村公俊）
「先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインの作成・改訂
および診療体制の整備に向けた調査研究」

2017～19年度 AMED 難治性疾患実用化研究事業（代表：深尾敏幸）
「新生児マススクリーニング対象疾患等の診療に直結するエビデンス創出研究」

2019年度 AMED 難治性疾患実用化研究事業（代表：但馬）
「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」

発見患者の予後追跡に関する取り組み

タンデムマス試験研究期発見患者の予後調査

研究期間 1997 ～ 2012年度
受検新生児総数 1,949,987名

	患者数	回答数	発達遅滞	死亡
アミノ酸代謝異常症	72	27	4	0
有機酸代謝異常症	87	41	8	3
脂肪酸代謝異常症	57	36	6	2
合 計	216	104	18	5

初回集計後、各担当医へ個別に協力要請 → 上積みは3例 = 後方視的調査の限界

患者コホート構築については、日本先天代謝異常学会の登録システム (JaSMIn)、
連携研究班 (AMED 深尾班) での「難病プラットフォーム」を利用した患者登録
などの取り組みがあり、相互の関係性についてコンセンサスが求められる。

AMED 深尾班 「難病プラットフォーム」による患者登録システム構築



新生児スクリーニングの
全国ネットワーク化に
関する研究

スクリーニング発見患者の
全国レベルの登録・
追跡体制の構築

山口 清次

<2017年度出生>
タンデムマス
発見症例数

※自治体担当部署対象調査

出生年	自治体	除外	患者数
2013	97	18	79
2014	72	15	56
2015	62	15	47

病名	中核医師	特務医情報
フェニルケトン尿症	22	20
高Phe血症	7	—
PTPS欠損症	2	—
シトリン欠損症	12	—
シトルリン血症I型	1	1
MAT欠損症	2	—
ホモシスチン尿症	3	2
メーブルシロップ尿症	0	0
メチルマロン酸血症	5	7
プロピオン酸血症	19	13
MCC欠損症	5	4
イソ吉草酸血症	1	1
グルタル酸血症I型	1	0
マルチプルカルボキシラーゼ欠損症	2	1
CPT1欠損症	1	1
CPT2欠損症	2	0
VLCAD欠損症	16	18
MCAD欠損症	18	9
カルニチン欠乏症	4	0
計	123	77

新生児スクリーニングの
全国ネットワーク化に
関する研究

スクリーニング発見患者の
全国レベルの登録・
追跡体制の構築

山口 清次

<2016・2017年出生>
タンデムマス
発見症例数
(中核医師対象調査)

※予後調査を実施中

病名	2016	2017
フェニルケトン尿症	19	22
高Phe血症	13	7
PTPS欠損症	1	2
シトリン欠損症	9	12
シトルリン血症I型	5	1
MAT欠損症	3	2
ホモシスチン尿症	0	3
メーブルシロップ尿症	2	0
メチルマロン酸血症	8	5
プロピオン酸血症	27	19
MCC欠損症	1	5
イソ吉草酸血症	0	1
グルタル酸血症I型	2	1
マルチプルカルボキシラーゼ欠損症	1	2
CPT1欠損症	1	1
CPT2欠損症	1	2
VLCAD欠損症	16	16
MCAD欠損症	9	18
カルニチン欠乏症	2	4
計	121	123

確定検査実施を通じて集積した症例を対象とする 予後調査の試み

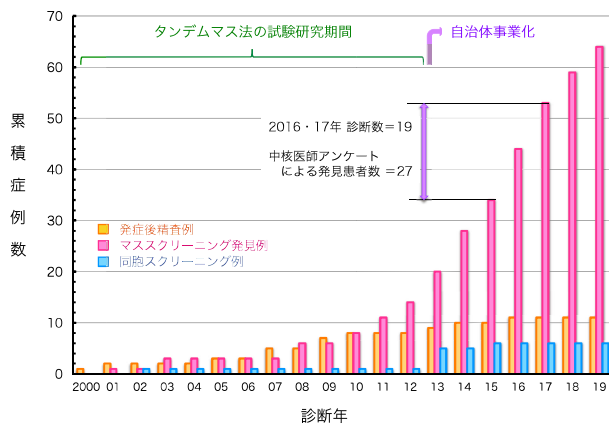
平成31年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金
「新生児マススクリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究」

研究代表者：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・室長)

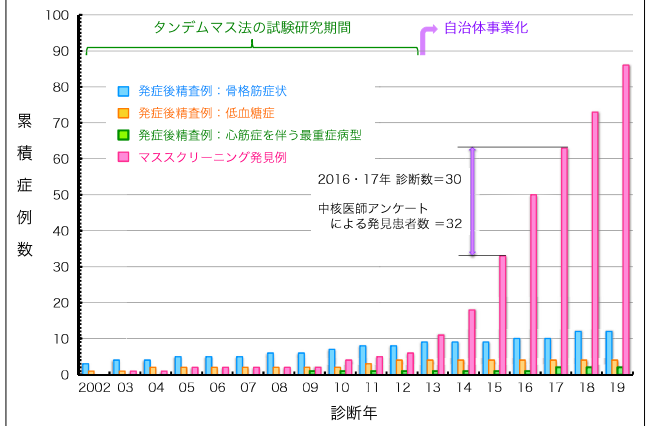
MCAD欠損症、VLCAD欠損症の 臨床経過に関するアンケート調査

広島大学大学院 小児科学
佐倉 文祥

MCAD 欠損症：確定診断症例数の推移



VLCAD 欠損症：確定診断症例数の推移



マススクリーニング発見症例の予後調査

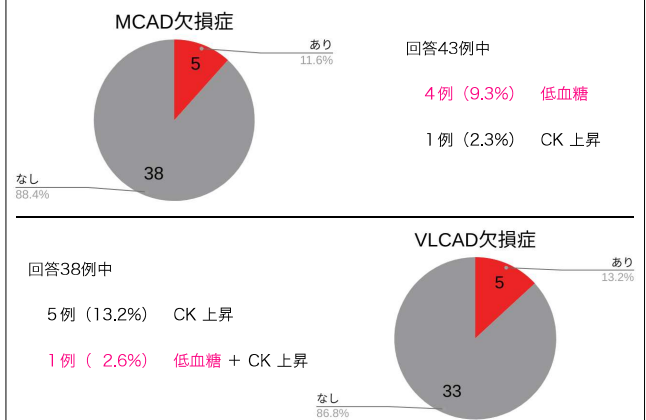
MCAD欠損症

- ・調査対象=75例
- ・アンケート回収率 57% (43/75)
- ・フォローアップ期間（中央値）3年4ヶ月 (0ヶ月-11年)

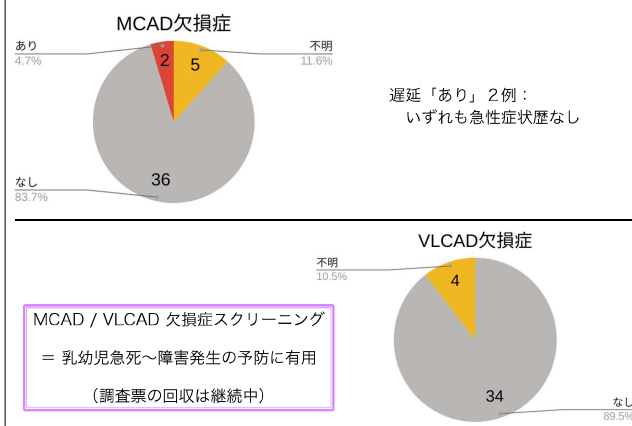
VLCAD欠損症

- ・調査対象=84例
- ・アンケート回収率 45% (38/84、追跡不能例 1例)
- ・フォローアップ期間（中央値）2年6ヶ月 (1ヶ月-6年)

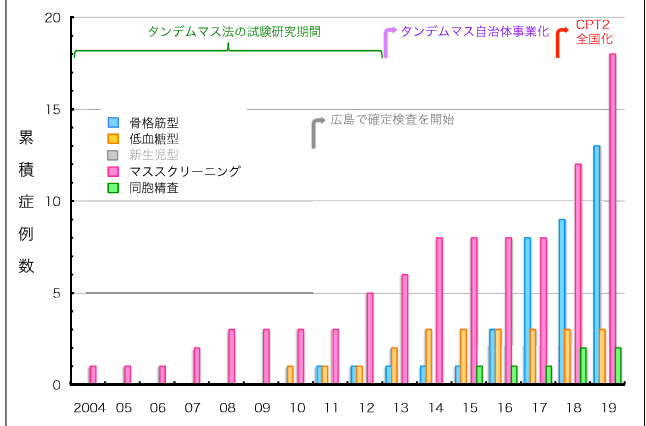
急性症状の有無



精神発達遅延の有無



CPT2 欠損症：確定診断症例数の推移



CPT2 欠損症：NBS 発見患者の遺伝子型

p.F383Y, p.E174K = 低血糖性脳症～急死した複数の日本人患者で報告された変異

p.F383Y + p.F383Y	4	18例中9例 ↓ 急死しうる 遺伝子型	18例中13例 ↓ p.F383Y or p.E174K いずれかを 保有	
p.F383Y + p.E174K	3			
p.F383Y + ナンセンス変異	1			
p.E174K + フレームシフト変異	1			
p.F383Y + その他の変異	2			
p.E174K + その他の変異	2			
その他の遺伝子型	3			
解析中	2			

現行の CPT2 欠損症スクリーニング=乳幼児急死ハイリスク患者の発見に有用

厚労科研 中村班：診療ガイドライン改訂

新生児マススクリーニング
対象疾患等
診療ガイドライン
2019

日本先天代謝異常学会

2019年9月20日発刊

ホモシスチン尿症の鑑別疾患として「高メチオニン血症」が独立

カルニチンサイクル異常症を個別化

- ・CPT1 欠損症
- ・CACT 欠損症
- ・CPT2 欠損症

ガラクトース血症の鑑別疾患として「門脈体循環シャント」が独立

…その他、記載内容を全面的に増補改訂

*引き続き「特殊ミルクガイドブック」を作成中

改訂ガイドラインに合わせた CPT2 欠損症リーフレット

CPT2欠損症の診療に関わっておられる方へ
ー危険な急性発症を防ぐためにー

目次

- ・カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII (CPT2)欠損症ってどんな病気？
- ・脂肪酸代謝異常症？ エネルギー不足？
- ・CPT2欠損症と突然死の報告
- ・CPT2欠損症における突然死を予防するためには
- ・CPT2欠損症の具体的な対応例
- ・CPT2欠損症の診断・治療や管理に迷ったら



マススクリーニング研究室ウェブサイトにて PDF 版を掲載
<http://nrchd.ncchd.go.jp/massscreening/original/mainpage.html>

改訂ガイドラインに合わせた CPT2 欠損症リーフレット

お子さんがCPT2欠損症と診断されたご家族の皆様へ

目次

1. CPT2欠損症ってどんな病気？
2. これからの治療は？
どういうことに気をつければいいのか？
①哺乳（食事）間隔をあけないこと
②熱が出たとき、嘔吐・下痢のとき、
食べられないときには、すぐ受診（点滴）を！
③シックデイ になる前に事前に準備しておくこと
3. もっと知りたいご家族の方へ



マススクリーニング研究室ウェブサイトにて PDF 版を掲載
<http://nrchd.ncchd.go.jp/massscreening/original/mainpage.html>

マススクリーニングの医療経済学的評価

先天代謝異常症マススクリーニングの 費用対効果分析

2020/01/10

国立保健医療科学院
保健医療経済評価研究センター
センター長 福田敬
研究員 此村恵子

分析の枠組み タンデムマス法をガスリー法と比較して評価

枠組み	内容
評価する技術	タンデムマススクリーニング
対象集団	新生児
比較対照	ガスリー法
分析の立場	保険医療費支払者
分析期間	生涯
分析手法	費用効用分析
アウトカム指標	質調整生存年（QALY）
費用の範囲	検査費、疾患治療費、合併症治療費
分析モデル	判断樹モデルおよびマルコフモデル
割引率	年率2%

分析に必要なパラメータ：各種の費用

費用		値	データソース
検査費用	タンデムマス法	1,031/1回	タンデムマス法検査単価（26自治体調査結果）
	ガスリー法	840/1回	国庫補助通知H9.9.18
精密検査費用		11,760円	診療報酬点数・先天性代謝異常症検査より
疾患費用（年間）	例)フェニルケトン尿症	1-9歳 2,191,232円 10-19歳 2,345,156円 20-64歳 2,551,219円 65-歳 1,920,634円	NDBより算出
合併症費用（年間）	合併症を持つ患者の医療費を年単位で集計しその平均値を算出		NDBより算出 医療費パラメータについてはナショナルデータベースを利用した

分析に必要なパラメータ：各疾患の罹患率

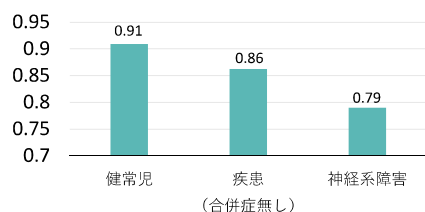
	NDBデータ	H29厚労省資料
出生数*	8,121,879	-
フェニルケトン尿症	21,317	69,700
楓糖尿症	140,032	513,000
ホモシスチン尿症	133,146	231,200
シトルリン血症1型	738,353	306,000
アルギニンコハク酸血症	624,760	1,938,100
メチルマロン酸血症	46,677	111,800
プロピオン酸血症	35,160	53,800
イソ吉草酸血症	507,617	1,162,900
メチルクロニルグリシン尿症	180,486	276,900
ヒドロキシメチルグルタル酸血症	-	-
複合カルボキシラーゼ欠損症	812,188	1,162,900
グルタル酸血症1型	386,756	484,500
MCAD欠損症	140,032	126,400
VLCAD欠損症	104,127	84,300
CPT-1欠損症	738,353	830,600
CPT-2欠損症	427,467	-

*平成30年人口動態統計（確定数）第2表-1 人口動態調査の年次推移より

分析に必要なパラメータ：効果 質調整生存年 (QALY) = QOL × 生存年

効果	データソース
Quality of life (QOL)	システマティックレビューの結果海外の文献より取得
生存年	NDBより算出（死亡割合を利用）

モデルに導入したQOL値の例（神経系障害）



結果

ICER (Incremental cost-effectiveness ratio)

増分費用効果比、追加的な効果に対する追加的な費用の比

$$= \frac{\text{MS/MS検査での費用} - \text{ガスリー検査での費用}}{\text{MS/MS検査での効果} - \text{ガスリー検査での効果}}$$

	タンデムマス群	ガスリー群
費用	8,327,647	8,324,602
QALY	37.249	37.248

増分費用効果費 (ICER) 3,450,169

*表では QALY の小数点以下3桁までで省略しているため、式に当てはめると 304万となる

ICERは345万/QALYであり、閾値を500万/QALYとするとタンデムマススクリーニングはガスリー法に比較して費用対効果に優れているという結果となった。

*日本では ICER 500万~600万以下なら費用対効果にすぐれていると評価される

まとめ

新生児マススクリーニングの事業評価には
わが国で発見された患者の経過追跡が不可欠

特に QOL データを直接収集する必要がある

- タンデムマススクリーニングは従来のガスリー法に比較して費用対効果に優れることが明らかになった
- 疾患別の費用対効果についても多くの疾患が費用対効果に優れていると言えた
- 研究の限界として、QOL値が海外の文献データのみしか得られなかったこと、NDBを利用しても合併症の移行確率の算出が困難であったことなどの使用可能なデータの不足による分析の不確実性が挙げられる

12

QALY算出のための QOL調査について

背景

Quality of life (QOL)は医薬品・手術の臨床研究でのアウトカム指標だけでなく、政策的・社会的な研究のアウトカム指標としても利用されている。とりわけ医療経済評価を実施する際にはアウトカム指標のQALY(Quality Adjusted Life Year)を算出するために重要な指標となる。日本では小児におけるQOL調査の経験自体が少なく、先天性代謝異常症のQOLについても明らかになっていない。

目的

先天性代謝異常症における健康関連QOL(HRQOL)を調査し、患者の状態別のHRQOLについて明らかにする。

山形大学小児科・沼倉周彦先生, 国立保健医療科学院・此村恵子先生の主導で実施中

調査期間：2021年3月まで / 目標症例数：300 (8歳以上の小児 250, 成人 50)

各自治体の新生児スクリーニング連絡協議会の
全国ネットワーク化による事業の質向上に関する研究

第3回 新生児スクリーニング全国ネットワーク会議

AMED 成育疾患克服等総合研究事業 – BIRTHDAY

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

— 情報共有 —

協力事業者： 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)

マススクリーニング対象疾患の拡大を目指して (1)

- 1977 公的事業としての NBS 開始：
アミノ酸代謝異常 3 疾患（ガスリー法）
+ 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
- 1997 タンデムマス法による NBS 試験研究開始
- 2013 タンデムマス NBS が自治体事業化：
アミノ酸・有機酸・脂肪酸代謝異常症 16 疾患
- 2018 感度の高い新指標による CPT2 欠損症のスクリーニングが実現

タンデムマス法では、さらに追加しうる複数の候補疾患あり：

- 1) タンデムマス・スクリーニングの「二次対象疾患」
試験研究 (1997～2012) 対象疾患のうち正規対象疾患とならなかったもの
- 2) タンデムマス・スクリーニングの新規候補疾患
・オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症
・メチオニン低値を伴うホモシステニン尿症 (2 型・3 型) → ペタインが有効

マススクリーニング対象疾患の拡大を目指して (2)

検査・治療技術の進歩に伴う新たな NBS 候補疾患 (* 紫字：国内研究者・企業による開発)

スクリーニング検査法	治療法
各種のライソゾーム病 ゴーシェ病 ファブリー病 ボンベ病 ムコ多糖症 (MPS) 1 型 2 型	酵素補充、基質合成抑制薬、 化学シャペロン 酵素補充、化学シャペロン 酵素補充 (乳児型では生後可及的早期に) 酵素補充、造血幹細胞移植 酵素補充 (BBB 透過型)、造血幹細胞移植
副腎白質ジストロフィー (ALD)	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 (PMD)	TREC, KREC 定量 PCR / 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 (CMV) 感染症	濾紙尿ウイルス DNA 定量 PCR 難聴・発達遅延への早期介入 抗ウイルス薬
脊髄性筋萎縮症 (SMA)	SMN1, SMN2 遺伝子 コピー数定量 PCR アンチセンス核酸薬、遺伝子治療 (乳児型では生後可及的早期に)

研究開発の目標

新生児マススクリーニングの新規候補疾患に関する取り組みの現状

先天代謝異常症：各種のライソゾーム病、副腎白質ジストロフィーなど
原発性免疫不全症、先天性サイトメガロウイルス感染症、脊髄性筋萎縮症など

→ 米国・台湾など先行地域： **ほぼすべてがスクリーニングされている**
※解決を要する課題は少なくない

→ 日本： **個々の研究者に依拠**
全体を俯瞰して事業化への適合性等を評価する仕組みはない

本研究開発課題では、

各候補疾患の診断・治療等に豊富な経験を有する研究者
スクリーニング法の開発や試験的スクリーニングに取り組んでいる研究者

を集め、専門とする疾患に関する国内外の情報、特に NBS については国内における試験研究等の現状と、すでに実施されている一部の国・地域での知見を比較検討し、わが国での NBS 導入への適合性や解決すべき課題等について見解を提示する

米国での対象疾患リスト (RUSP) の選定システム

連邦 Health Resources & Services Administration

> Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children

> 新生児マススクリーニングを推奨する対象疾患リスト

“**Recommended Uniform Screening Panel (RUSP)**” を選定している

2006年 RUSP 選定システム構築の過程と当初の結果に関する論文報告
(Pediatrics 117 (5) S296-S307)

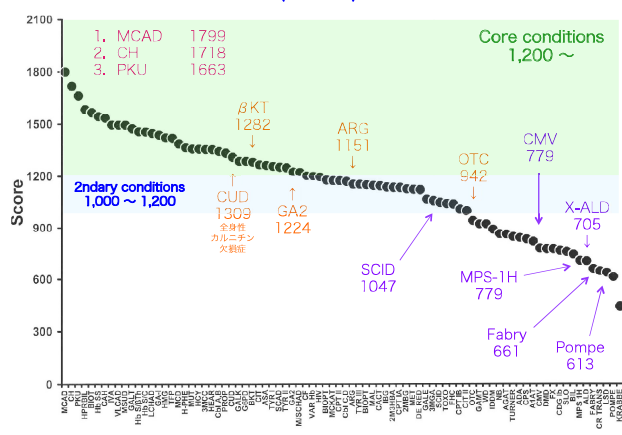
Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System—Executive Summary

Michael S. Watson, PhD, Marie Y. Mann, MD, MPH, Michele A. Lloyd-Puryear, MD, PhD, Piero Rinaldo, MD, PhD, R. Rodney Howell, MD, American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert Group

RUSP 選定用スコアリングの配点 (国内向けに一部改変)

疾患の頻度	100	治療法の有無と利用可能性	50
生後96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
検体採取が容易	100	早期介入が死亡を防ぐか	100
スループット	50	確定検査体制	100
分析単価	100	急性期管理の体制	100
多項目同時測定	50	治療の簡便性	200
同一指標で2疾患以上	50		
同一検査で多疾患	200		
最高=2,150点			

RUSP 初回選定時 (2006) 主な疾患のスコア



RUSP：本課題で検討している候補疾患の現状

Core conditions

β ケトチオラーゼ欠損症
全身性カルニチン欠損症
ボンベ病
ムコ多糖症 1 型
X連鎖性副腎白質ジストロフィー
重症複合免疫不全症
脊髄性筋萎縮症

Secondary conditions

ホモシステニン尿症を伴う
メチルマロン酸血症
高アルギニン血症
グルタル酸血症 2 型

記載なし

ホモシステニン尿症 3 型
ムコ多糖症 2, 4a, 6 型
ファブリー病
ゴーシェ病
先天性 CMV 感染症

新生児スクリーニング先進国の状況 (2015~2018)										
	日本	台湾	韓国	豪州	米国*	伊	英国	独	スペイン	ブラジル
CAH CH	●	●	●	▲	●	●	▲	●	●	●
MS/MS	●	●	●	●	●	▲	●	●	●	▲
Gal	●	●	●	●	●	▲	×	●	●	▲
SCID	P	●	P	●	●	P	P	×	P	P
Gaucher	P	●	P	×	4	P	×	×	×	P
Fabry	P	●	P	▲	3	P	×	×	×	P
Pompe	P	●	P	▲	19	P	×	×	×	P
MPS	P	●	P	●	17	P	×	×	×	P
X-ALD	×	●	×	▲	14	?	?	?	?	?
SMA	P	●	×	●	8	P	P	P	P	×
G6PD	×	●	×	×	2	×	×	×	×	▲
CF	×	×	×	●	●	●	●	●	●	▲
Hear Loss	●	●	●	●	●	▲	●	▲	●	?
● nation-wide ▲ not nation-wide P pilot (*the No. of states) × no ? unknown										

RUSP スコアリング：班員による採点結果			
疾患	最高点	範囲 (病型や採点者による差異) / 課題など	
B細胞欠損症	2025		
重症複合免疫不全症 (SCID)	1925	～ 1675	
MCAD 欠損症	1775	～ 1125	(現行対象) 軽症例は治療管理不要
全身性カルニチン欠損症	1750	～ 1600	指標の感度・特異度 / 罹患者体が見つかる
先天性甲状腺機能低下症	1750	～ 1525	(現行対象) 軽症例は治療管理不要
フェニルケトン尿症	1650	～ 1500	(現行対象) 軽症例は治療管理不要
βケトチオラーゼ欠損症	1525		指標感度に課題
副腎白質ジストロフィー	1525	～ 1175	病型や治療開始時期の判断に課題
ファブリー病	1500	～ 1075	病型や治療開始時期の判断に課題
ボンベ病	1450	～ 1075	非常に少ない / 遅発型の治療適応判断
グルタル酸血症 2 型	1400	～ 1125	新生児期発症例が多い
高アルギニン血症	1350		治療薬の有効性評価が未確立
ホモシスチン尿症 3 型	1325		指標の感度・特異度に課題
脊髄性筋萎縮症	1325	～ 1275	遅発型の治療適応判断
OTC 欠損症	1300	～ 1250	指標の感度・特異度に課題
ゴーシェ病	1300	～ 1000	重症型の中枢神経障害の防止が困難
ムコ多糖症 2 型	1275	～ 1125	重症型の中枢神経障害の防止が困難
ムコ多糖症 1 型	1250	～ 1200	重症型の中枢神経障害の防止が困難
先天性 CMV 感染症	1150		発症予防法は未確立 (早期療育による改善)
ムコ多糖症 6 型	1100		非常に少ない
ムコ多糖症 4 A 型	950		骨変形に対する治療薬の効果が不十分

マスクリーニング対象への追加が望ましい疾患			
B細胞欠損症	2025	SCID と同時にスクリーニングできる → γグロブリン定期投与によって発症を予防	
重症複合免疫不全症 (SCID)	1925	初感染前の造血幹細胞移植で根治できる (移植しなければ致死)	
全身性カルニチン欠損症	1750	タンデムマスに追加 → カルニチン服用で発症を予防 偽陽性が多いが除外診断は容易	
βケトチオラーゼ欠損症	1525	タンデムマスに追加 → カロリー不足の回避で発症を予防 現在の指標では必ずしも陽性とならない → 「見つかる子だけでも救う」方針でよいのでは？	
グルタル酸血症 2 型	1400	タンデムマスに追加 → カロリー不足の回避で発症を予防 生下時より多発奇形を伴う重篤なケースが多い → 「助けられる子だけでも救う」方針でよいのでは？	
ボンベ病	1450	酵素補充療法が有効 → 不可逆的筋萎縮を防ぐには新生児期の診断が必須	
脊髄性筋萎縮症	1325	アンチセンス薬や遺伝子治療が有効 → 不可逆的筋萎縮を防ぐには新生児期の診断が必須	

RUSP スコアリング：修正点に関する検討						
評価項目	配点	SCID	βKTD	ボンベ病	SMA1	
疾患の頻度	100	75	0	25 ～ 0	75	
検査前発症	100	100	75	75	75	
疾病負荷	100	100	50	100	100	
検査法関連	750	650 ～ 500	650	650 ～ 350	350	
治療法関連	300	300 ～ 200	200	150	100	
早期介入の利益	400	400	300	250 ～ 300	400	
診断・フォロー	400	300	250	200 ～ 100	200	
合計	2150	1925 ～ 1675	1525	1450 ～ 1075	1300	
乳児型ボンベ病・脊髄性筋萎縮症 1 型：最早期の治療開始が必須だがスコアは低め						
・ 検査法関連での減点：多疾患の一斉スクリーニングができない						
(＊タンデムマス法を念頭に置いた配点設計となっている)						
・ 治療法関連での減点：新生児期に治療を開始できた事例がまだ少ない						

RUSP スコアリング：修正点に関する検討					
評価項目	配点	ALD 大脳型	ALD 病型区分なし	ファブリー病	
疾患の頻度	100	75	75	75 ~	100
検査前発症	100	100	100	100	
疾病負荷	100	100	100	75	
検査法関連	750	600 ~ 550	350	650 ~	350
治療法関連	300	200 ~ 150	200	150	
早期介入の利益	400	400	200	250 ~	150
診断・フォロー	400	50 ~ 150	150	200 ~	150
合計	2150	1525 ~ 1525	1175	1500 ~	1075
副腎白質ジストロフィー・ファブリー病：スコアは高めだが議論が多い					
・有効な治療はあるが、侵襲性や高額な薬価などから開始時期の予測が困難					
・しかし臨床診断は大きく遅れがちであり、その間に不可逆的障害が進む事例が多い					
・X連鎖性だが女性も発症しうる → スクリーニングは不確実 / 発症リスクも評価困難					

候補疾患評価基準の運用体制	
新規対象疾患を選定するための「システム」が必要	
従来：日本マスクリーニング学会・日本先天代謝異常学会・日本小児内分泌学会の専門家が公的研究班を組織して政策提言	
今後：新規候補疾患は先天代謝異常・内分泌疾患の領域を超えて拡大 ↓ より広範囲の有識者による検討組織 (小児科学会内の委員会など) を設置 ↓ 新規疾患の採用を求める専門家・研究者は、一定の手順に従って申請	
米国・英国のシステムが参考になると思われる：	
米) 合衆国保健福祉省 保健資源事業局 「新生児・小児の遺伝性疾患に関する諮問委員会」	
英) 国民保健サービス 「出生前/新生児スクリーニング・プログラム研究に関する諮問委員会」	

第3回 NBS全国ネットワーク会議@品川

神奈川県の新児スクリーニングの現状と課題

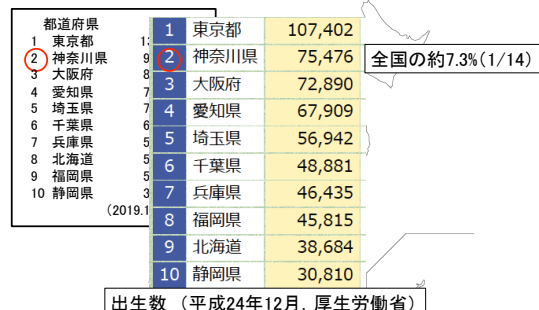


2020.2.7.

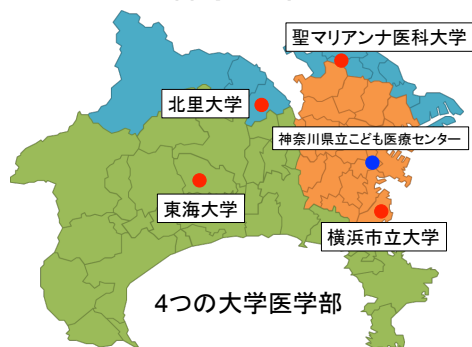


神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科
室谷 浩二
kmuroya@kcmc.jp

神奈川県<日本



神奈川県



神奈川県先天代謝異常対策委員会

昭和51年(1976年)発足
年4回の会議

- ・県医師会
- ・県産婦人科医会
- ・郡市医師会
- ・小児科学会県地方部会
- ・行政(神奈川県, 横浜市, 川崎市, 相模原市)
- ・スクリーニングセンター
＝公益財団法人神奈川県予防医学協会



検査項目および検査方法

疾患名	検査項目	検査方法
脂肪酸代謝異常症		
MCAD欠損症	C8, C8/C10	タンデムマス法
VLCAD欠損症	C14:1, C14:1/C2	
TFP(LCHAD)欠損症	C16-OH, C18:1-OH	
CPT1欠損症	C0/(C16+C18)	
CPT2欠損症	(C16+C18:1)/C2, C16, C14/C3	
糖代謝異常症		
ガラクトース血症	Gal	酵素法
甲状腺機能低下症	TSH FT4	ELISA法
副腎過形成症	17-OHP	ELISA法

精密検査協力病院

精査中核病院

小児専門病院, 4つの大学附属病院

地域協力病院

小児の2次・3次救急を担当している9病院

★スクリーニングセンター

＝公益財団法人神奈川県予防医学協会

即精査の場合, 神奈川県立こども医療センター
室谷宛に **メール連絡**が入る

神奈川県立こども医療センター

質量分析システム LC-MS/MS を所有
“Triple Quad™ 4500(Sciex)”

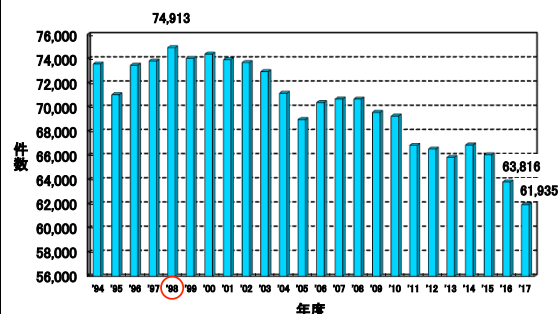
準専属研究員1名

1. 血中アミノ酸分析
 2. 血中アシルカルニチン分析
 3. 血中ステロイドー斉分析
 4. 甲状腺ホルモン(T3, T4, rT3)
 5. Fabry病スクリーニング
 6. アミノ酸異性体測定(allo Ileなど)
- (以下は研究目的)



NBSの項目に対応

NBS初回検査実施総数の推移



2018年度NBS初回検査数と結果

	検査数	再検査数 (%)	要精査数 (%)
横浜市	24,610	358 (1.45)	29 (0.12)
川崎市	10,119	114 (1.13)	9 (0.09)
相模原市	5,001	94 (1.88)	5 (0.10)
県域	20,807	228 (1.10)	18 (0.09)
合計	60,537	794 (1.31)	61 (0.10)

先天性甲状腺機能低下症

	2016年度	2017年度	2018年度	累計
先天性甲状腺機能低下症	34	23	23	947
中枢性甲状腺機能低下症	3	-	1	62

$$\frac{1,009}{2,774,309} = \frac{1}{2,750}$$

神奈川県の良い点

医療機関, 医師会, 行政, 県予防医学協会
の連携が上手くいっている.

特に, **神奈川県**と**3つの政令指定都市(横浜市, 川崎市, 相模原市)**が協力して同一基準でNBSを行っている.

NBSのデータがきちんと集約・管理されている.

神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科

↑↓

神奈川県予防医学協会

神奈川県の改善すべき点

**先天代謝異常症に対応できる施設, 医師が
十分でない**(大阪府との比較).

→ 神奈川県立こども医療センターが受け入れられないと, 成育医療研究センター病院など
にお願いするしかない

2018-19年に2例が, 血液透析目的で県外へ

ここ7-8年, 先天代謝異常症患者に対する
生体部分肝移植は, (患者家族の希望により)
全て成育医療研究センター病院で実施

新潟県の現状と課題

新潟大学医歯学総合病院 小児科
入月浩美、長崎啓祐

2020/2/7

第3回新生児スクリーニング全国ネットワーク会議

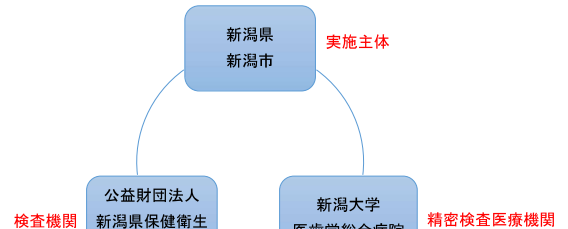


新潟県総人口：2,221,734人（2020年1月1日推計）
新潟市総人口：795,597人（"）



- ・中部地方
- ・北陸地方
- ・甲信越地方
- ・信越地方
- ・北信越地方
- ・上信越地方
- ・広域関東圏

新潟県内の新生児マススクリーニング検査実施体制

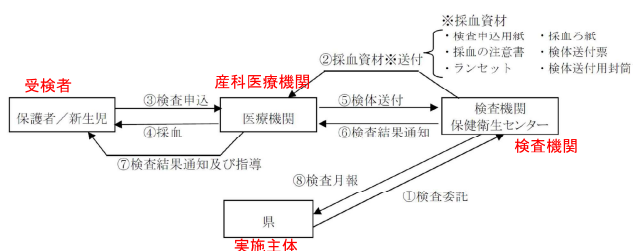


母子保健関係事業検討会を年1回開催
・前年度のマススクリーニング実施状況報告
・要望・検討事項 など

事業分担：一次検査及び再検査

(1) 一次検査及び再検査

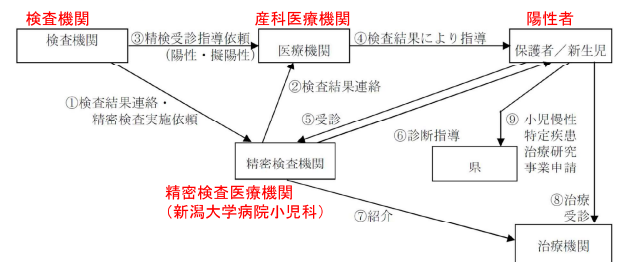
再検査は、原則として一次検査が疑陽性のもの及び低体重、検体不備のものを対象とする。
再検査の場合は、⑤検体送付の次に「再採血依頼→再採血→再検体送付」を経て⑥検査結果通知となる。



事業分担：精密検査

(2) 精密検査

原則、一次検査の結果精密検査が必要とされたもの及び再検査の結果再び異常があったものを対象とする。



新生児マススクリーニング検査 5年間の年次推移

年度	一次スクリーニング					再 検 査				要精密検査数
	検査実施数 (人)	検査結果			検査実施数	検査結果				
		正常	要再検査			正常	要再々検査			
			疑陽性	不備			精密検査	精密検査		
26年	18,298	17,755	161	378	4	610	509	81	20	24
27年	18,308	17,772	152	380	4	578	502	59	17	21
28年	17,371	16,812	213	344	2	607	521	61	26	28
29年	16,680	16,166	174	339	1	558	483	48	27	28
30年	15,864	15,363	157	334	10	541	463	60	18	28
合計	86,521	83,868	857	1,775	21	2,894	2,478	309	108	129
31年度～12月	11,561	11,227	119	212	3	351	313	21	17	20

2018年度 再採血率0.28%、総精査率0.032%

年度別発見患者数

年度	発見患者数 (新生児)	内訳						備考
		アミノ酸	有機酸	脂肪酸	ガラクトース	副腎 過形成	甲状腺 機能低下	
H26	11	2 (PKU)	0	0	0	1	8	
H27	16	0	0	0	0	0	16	
H28	16	0	0	0	1	0	16	シトリン欠損症2例
H29	18	1 (HPA)	0	0	0	2	15	MSUD疑いの 同胞3例
H30	13	0	0	0	1	4	8	母体メチルクロニル グリシン原産1例
H31		2 (PKU)		1 (VLCADD)				母体全身性 カルニチン欠乏症1例

TSH測定のみ。
中枢性甲状腺機能低下症
は発見できない。

症例: VLCAD欠損症

- ・ 在胎38週、出生体重1880g、第1子
- ・ 日齢4 濾紙血タンデムマス分析
 - C14:1 : 0.41 (cut-off <0.3)
 - C14:1/C2 : 0.047 (cut-off <0.02)
- ・ 血清タンデムマス分析
 - C14:1 : 1.17 (cut-off <0.2)
- ・ リンパ球VLCAD活性
 - 4.6 [pmol/min/106 cells] (正常対照群75.1 ± 32.6)
- ・ ACADVL遺伝子解析
 - p.A180T/p.A416T

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 研究所 マスクリーニング研究室
相崎 潤子先生、但馬 剛先生

哺乳間隔やsick day対応について指導しながらフォロー継続中。
通院に片道2時間以上。近医との連携が重要。
血糖値50台まで低下することが時々ある。MCTミルク使用。

新潟県の新生児マススクリーニングにおける採血の実態調査

＜調査期間＞2017年～2018年

＜対象・方法＞

- ・ 新潟県内採血医療機関51施設を対象とした。
 - 病院22施設
 - 産院21施設
 - 助産院2施設
 - NICU6施設
- ・ 郵送、無記名アンケート(42施設より回答、回答率82%)
- ・ 19項目調査

内山ら 予防医学ジャーナル研究論文集 2019

新潟県の新生児マススクリーニングにおける採血の実態調査

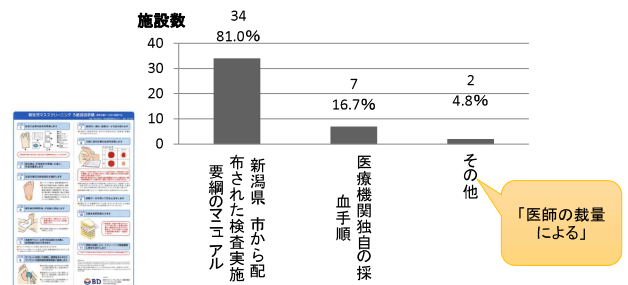
＜結果① 哺乳の方針＞

- ・ 児の栄養状態を優先しミルクを足す 39施設(93%)
- ・ 母乳育児を強く推進し、完全母乳とする 1施設(2%)

特定の産科医療機関でC14:1高値が続いていた

新潟県の新生児マススクリーニングにおける採血の実態調査

＜結果② 採血時の手順に参考としているもの(複数回答)＞



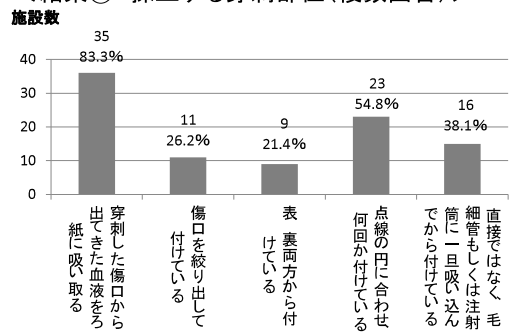
新潟県の新生児マススクリーニングにおける採血の実態調査

＜結果③ 採血する穿刺部位(複数回答)＞

- ・ かかと外側 26施設
- ・ かかと内側 19施設
- ・ 腕部皮静脈 1施設
- ・ 手背 23施設

新潟県の新生児マススクリーニングにおける採血の実態調査

＜結果④ 採血する穿刺部位(複数回答)＞



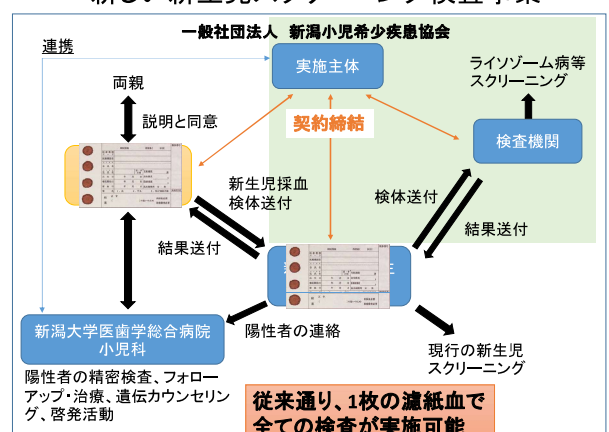
新潟県の新生児マススクリーニングにおける採血の実態調査

＜結果⑤ 郵送方法＞

- ・ 乾燥後、当日中に郵送する 11施設(27%)
- ・ 乾燥後、冷蔵庫に入れ2~3日分まとめて郵送する 20施設(50%)

現在の実態は、精度管理上大きな問題である。
今後も実施要綱に沿った検査の重要性を周知していく必要がある。

新しい新生児スクリーニング検査事業



長崎県における新生児マススクリーニング 現状と課題

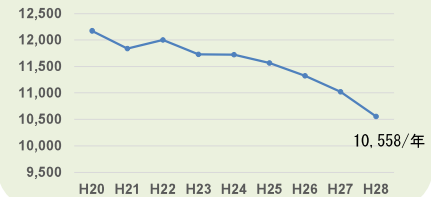
長崎大学 小児科
伊達木 澄人

長崎県の基本情報

総人口 1,325,205人 (30位)
人口減少率 -3.77% (7位)

(2015～2019)

長崎県における年間出生数の推移



面積 4,131 km² (37位)
島の数 971 (1位)
海外線の長さ 4,195 km (2位)



長崎県内の交通の便は悪い！



(平戸市観光協会)

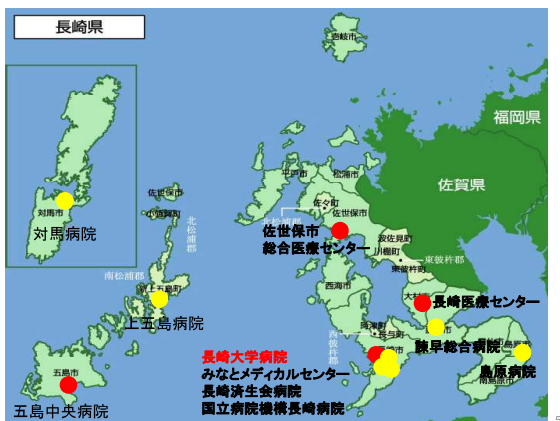
先行き不透明な長崎新幹線



東洋経済オンライン

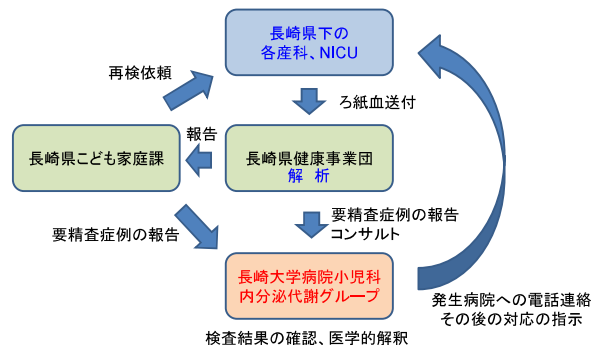
4

長崎大学小児科 関連病院



5

長崎県における新生児マススクリーニング体制



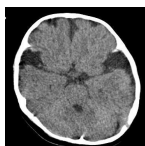
平成25年度～
タンデムマスを用いたスクリーニング開始

6

グルタル酸血症1型～タンデムマス導入前の症例～

- 周産期に異常なし
- あやし笑い2か月、定頻 4か月
- 生後5か月時、けいれん様発作が出現し、大学病院入院。
- 錐体外路症状(ジストニア)の出現、首がすわらなくなる等の**退行現象**を認めた。
- その後、感染を契機に入退院をくり返し、1歳時、永眠

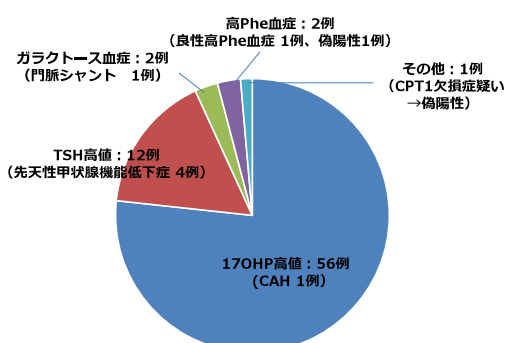
項目(カットオフ値)		C0	C5DC
新生児期	5生日	29.06 (>9.0)	2.79 (<0.25)
発症時	生後5か月	4.97 (>20)	0.21 (<0.25)
カルチニデン投与6日後		35.18 (>20)	1.24 (<0.25)



急性期にアシラカルニチン分析で異常を示さなかったグルタル酸血症1型の1例。
日本小児科学会雑誌119: 595-599, 2015.

平成30年度 精密検査対象者

計73名 (男:女=31:42)



8

平成25-30年度 診断に至った患者のまとめ

(年度)	内分泌疾患	アミノ酸代謝異常	有機酸代謝異常	その他
H30	CAH 1名	良性高Phe血症 1名		門脈シャント 1名
H29		良性高Phe血症 3名	ビタミンB12欠乏症 1名	
H28	CAH 1名	BH反応性PKU 1名		
H27		古典型PKU 1名	再軽症型PA 1名 母体3MCG尿症 1名	門脈シャント 1名
H26	CAH 1名	良性高Phe血症 2名	再軽症型PA 1名 母体3MCG尿症 1名	
H25		良性高Phe血症 2名	母体3MCG尿症 2名 ビタミンB12欠乏症 1名	

9

長崎県における新生児マススクリーニング体制

長所：全例把握が可能
直接対話により各施設との連携が密

課題：内分泌・代謝担当医が少ない
常に専門医師と連絡できる体制が必要
血液浄化療法ができる施設が少ない

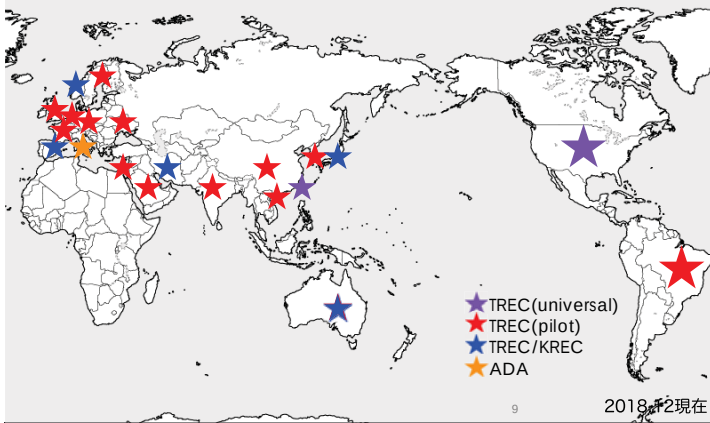
10



sdateki1@nagasaki-u.ac.jp

8

PIDスクリーニング各国の状況：21ヶ国



研究計画概要

1. 原発性免疫不全症(PID)新生児スクリーニング法の精度、感度、基準値等の検討
2. 既存のスクリーニング法と比較したコスト等を含めた検討
3. 本邦における重症PID (SCID、BCD) の頻度、有病率の明確化、全国PID新生児スクリーニングコンソーシアム (PIDJ-NBSC) の構築
4. PIDスクリーニングと同時測定可能な他の疾患 (脊髄性筋萎縮症：SMA、先天性CMV感染症など) のスクリーニング法の開発

11

AMED 2019年度「成育疾患克服等総合研究事業-BIRTHDAY」
1. 疾病の0次予防に向けた研究開発の推進 研究開発課題 1-5
「新生児マス・スクリーニング法における新たな解析原理に基づく検査手法の開発」事業

核酸検出等の方法を用いた原発性免疫不全症等 治療可能な新生児・小児期疾患に対する 新生児マス・スクリーニング法の開発

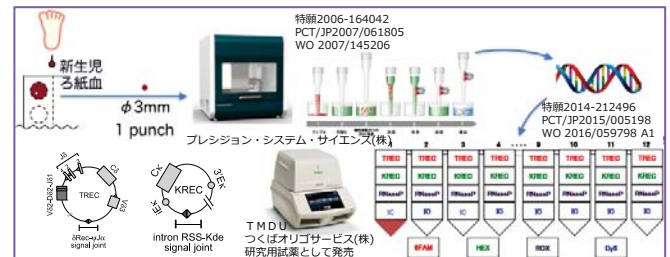


研究開発代表者：今井耕輔
東京医科歯科大学
茨城県小児・周産期地域医療学

10

研究計画 (1)(2)

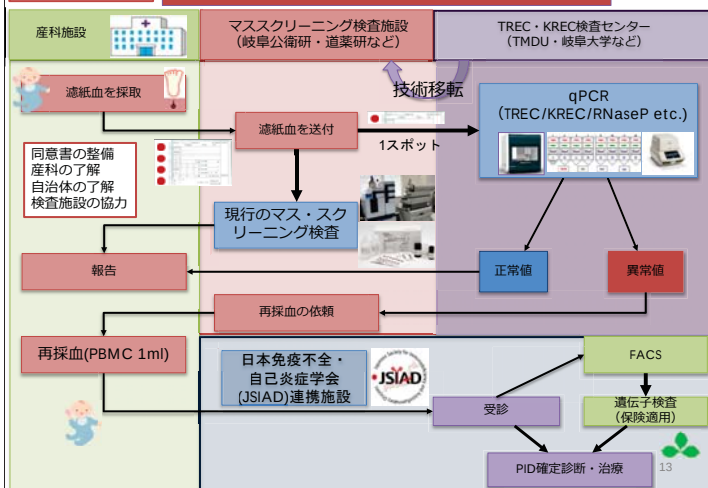
国産Taqman法定量PCRによるTREC, KREC測定を用いた 新生児PIDマススクリーニング法の開発



- ・ 濾紙血φ3mm1パンチからの、マグトレーション法を用いたDNA自動抽出
- ・ TREC (T細胞受容体遺伝子再構成産物：T細胞新生成マーカー)
- ・ KREC (Igκ遺伝子再構成産物：B細胞新生成マーカー) 同時測定
- ・ SMN1 (脊髄筋萎縮症原因遺伝子) の組み込み
- ・ プライマープローブ固相化キットによる定量PCR

12

研究計画 (1)(2) 国産PIDスクリーニング法の前方視的検討

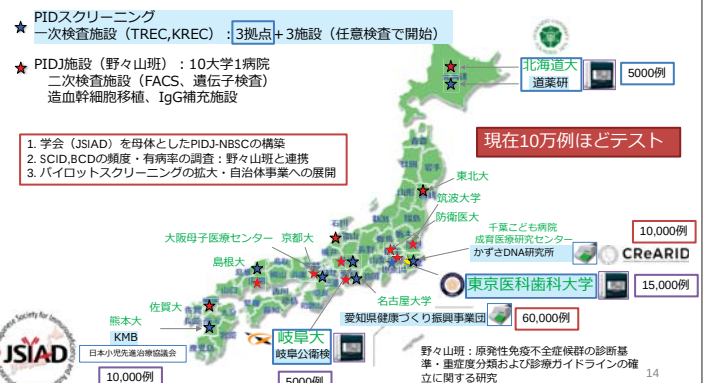


13

研究計画 (3)

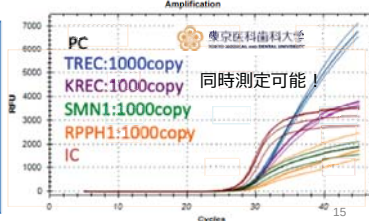
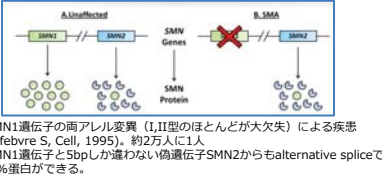
PID新生児スクリーニングコンソーシアム(PIDJ-NBSC)の構築

PID-NBS研究班：14施設



研究計画 (4)

PIDスクリーニングと同時測定可能な他の疾患 (脊髄性筋萎縮症：SMA、先天性CMV感染症など) のスクリーニング法の開発



- ・2017年：核酸治療薬 (スピリザ®) 発売
→ 劇的な治療効果 (Finkel RS, NEJM, 2017)
- ・2020年：AAV9ベクター静注 (ソルゲンスマ®) による遺伝子治療承認見込み (Mendell JR, NEJM, 2017) → 根治が可能!
→ 12人中11人が会話可能、嚥下可能に。
- ・2015年～：SMN1, SMN2を見分けられるプローブを用いたTaqman-qPCRで、TRECと同時にコピー数測定が可能 (Taylor JL, Clinical Chem, 2015; Chien YH, J. Ped. 2017)
= SMAのスクリーニングに!

謝辞 (敬称略)

重症複合免疫不全症(SCID)



新生児マス・スクリーニングにより、
感染症罹患前に発見することが重要です

- 東京医科歯科大学
 - 小児科
 - 股毅、角野千鶴、稲見有希、寺田尚美
 - 高田美美、安田彩依、葉姿汝
 - 福沢亜矢子、遠藤円、林美紀
 - 廣木遙、遠藤明史
 - 若田啓、水野朋子
 - 高木正裕、金兼弘和、森友宏
 - フロンティア研究室ウイルス治療学
 - 外丸靖浩 (つくばオリゴサービス社)
 - 清水則夫
- 北海道薬剤師会公衆衛生検査センター
 - 花井潤師、田中泰泰
- プレジジョンシステムサイエンス社
 - 澤上和美、山代政敏、潮川修
- 国立台湾大学
 - Yin-Hsiu Chien
- 防衛医科大学校 小児科
 - 森西洋一、小川紀子、釜江智佳子、加藤環、野々山恵章
- 岐阜大学 小児科
 - 大西秀夫、深尾敏幸
- 国立成育医療研究センター
 - 内山徹、小野寺雅史、奥山虎之
- 患者さんをご紹介いただいた先生方
 - JSIAD・PIDJネットワークの先生方
 - PIDつばさの会の方々
 - 先天性代謝異常を守る会の方々
 - SCIDの患者さんとそのご家族

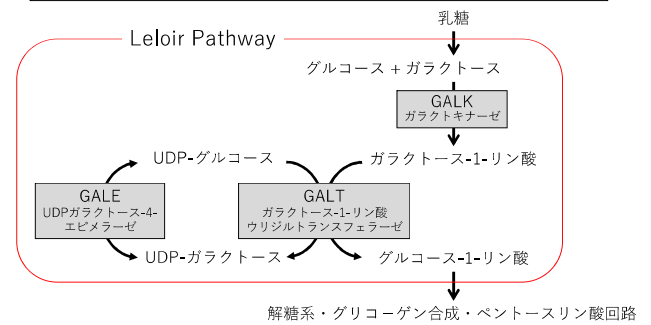
10

新しく発見された ガラクトース血症Ⅳ型

菊池 敦生¹、呉 繁夫^{1,2}

1 東北大学病院小児科
2 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野

ガラクトースは乳糖に由来し、Leloir Pathwayによって利用される



高ガラクトース血症を起こす疾患

【ガラクトース血症】

Leloir Pathwayに関わる酵素の先天的な欠損症

	原因遺伝子	国内頻度 (出生あたり)	症状
I型	<i>GALT</i>	1/184万	急性期：肝不全・敗血症 慢性期：白内障・神経症状・卵巣機能異常
II型	<i>GALK1</i>	1/89万	白内障のみ
III型	<i>GALE</i>	1/16万	末梢型：特に症状なし (全身型：I型と類似、日本での報告なし)

【その他】

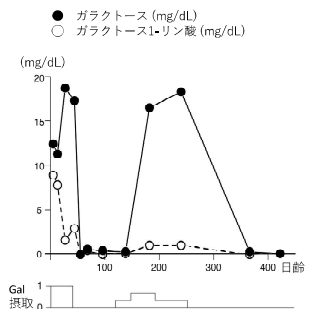
門脈体循環シャント（肝内・肝外シャント、血管腫など）
胆汁うっ滞性疾患（シトリン欠損症、胆道閉鎖症など）
Fanconi-Bickel症候群、G6PD欠損症、一過性

原因不明のガラクトース血症と白内障を合併した症例（症例1）

1歳、男児

新生児スクリーニング陽性のため当院紹介
ガラクトース 12.4 mg/dL
ガラクトース-1-P 8.9 mg/dL

- ✓ 家族歴 特記すべきことなし
- ✓ 検査所見 胆汁酸正常、尿糖陰性、胆汁うっ滞なし
- ✓ 眼科診察 生後7か月で両側白内障あり
- ✓ 遺伝学的検査 *GALT/GALK1/GALE*に病的バリエーションなし



原因不明のガラクトース血症症例（症例2）

1歳、女児

新生児スクリーニング陽性

ガラクトース 8.7 mg/dL (<3)
ガラクトース-1-P 8.9 mg/dL (<15)

ガラクトース制限を生後4か月から開始

GALK欠損症のフォローアップのため紹介

- ✓ 家族歴 特記すべきことなし
- ✓ 検査所見 胆汁酸正常、尿糖陰性、胆汁うっ滞なし
- ✓ 眼科診察 白内障なし

✓ 遺伝学的検査

*GALT/GALK1/GALE*に病的バリエーションなし

乳糖負荷試験（4歳時）

	0分	30分	60分	90分	120分
Gal	0.3	37.2	50.8	52.8	29.2
Gal-1-P	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1

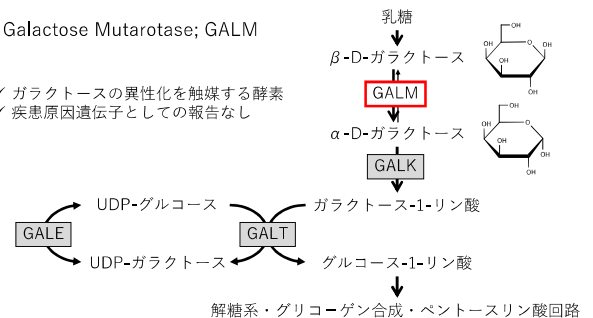
(mg/dL)

網羅的遺伝子解析によって、候補遺伝子*GALM*が同定された

この*GALM*遺伝子の位置づけは？

Galactose Mutarotase; *GALM*

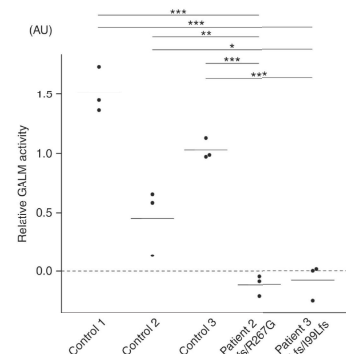
- ✓ ガラクトースの異性化を触媒する酵素
- ✓ 疾患原因遺伝子としての報告なし



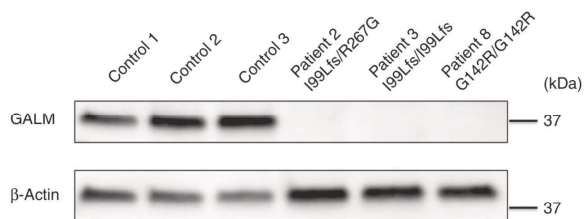
2例みつかると、次々に症例が集積

	Apr 2017	May 2017	Apr 2017					
	1	2	3	4	5	6	7	8
性別	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Male
年齢	2 years	4 years	1 year	2 years	2 years	4 years	12 years	1 year
変異	c.[244C>T]; [2939delC]	c.[293delC]; [799C>G]	c.[293delC]; [293delC]	c.[932G>A]; [1G>A]	c.[424G>A]; [1G>A]	c.[424G>A]; [1G>A]	c.[424G>A]; [799C>G]	c.[424G>A]; [1G>A]
新生児スクリーニングでのガラクトースとガラクトース-1-リン酸								
Gal (mg/dL)	12.4	8.7	11.9	9.7	10.0	12.8	15.7	11.4
Gal-1-P (mg/dL)	8.9	8.9	6.6	2.4	10.8	0.3	10.4	6.7
合併症								
白内障	+	-	-	-	-	-	-	+
その他後遺症	-	-	-	-	-	-	-	-

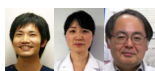
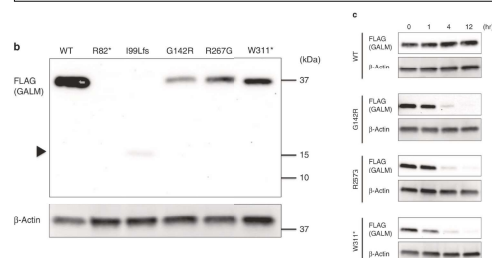
GALM 酵素活性は患者で低下 (EBウイルス感染リンパ芽球)



GALM タンパクは患者では検出されず
(末梢血リンパ球)



バリエーション由来の変異体タンパクは安定性が低下



© American College of Medical Genetics and Genomics

ARTICLE Genetics in Medicine

Biallelic *GALM* pathogenic variants cause a novel type of galactosemia

Yoichi Wada, MD¹, Atsuo Kikuchi, MD, PhD¹, Natsuko Arai-Ichinoi, MD, PhD¹, Osamu Sakamoto, MD, PhD¹, Yusuke Takezawa, MD¹, Shinya Iwasawa, MD¹, Tetsuya Niihori, MD, PhD², Hiromi Nyuzuki, MD², Yoko Nakajima, MD, PhD², Erika Ogawa, MD, PhD², Mika Ishige, MD, PhD², Hiroki Hirai, MD, PhD², Hideo Sasaki, MD, PhD², Ryoji Fujiki, MD², Matsuyuki Shirota, MD, PhD², Ryo Funayama, PhD¹⁰, Masayuki Yamamoto, MD, PhD¹¹, Tetsuya Ito, MD, PhD⁴, Osamu Obara, PhD⁵, Keiko Nakayama, MD, PhD¹⁰, Yoko Aoki, MD, PhD², Seizo Koshiba, PhD¹¹, Toshiyuki Fukao, MD, PhD⁷ and Shigeo Kure, MD, PhD^{1,11}

Y. Wada^a, A. Kikuchi^a, N. Arai-Ichinoi^a, O. Sakamoto^a, S. Kure et al., "Biallelic *GALM* pathogenic variants cause a novel type of galactosemia," *Genet Med*, Oct. 2018.

ガラクトース血症IV型の発症頻度を推計

健康人データベースExACからアレル頻度が高い (>0.001%) バリエーションを67種類抽出
各バリエーションのGALMタンパクを強制発現させ、発現量を確認
発現が見られたバリエーションのリコンビナントタンパクを作成し、酵素活性を測定
>>> 67種類のバリエーションのうち、30種類が病的バリエーション

日本における保因者頻度は1:142、発症頻度は1:80,747

	アフリカ	ヨーロッパ (フィンランド以外)	ヨーロッパ (フィンランド)	ラテンアメリカ	東アジア
保因者頻度	1:51	1:655	1:109	1:279	1:194
推定発症頻度	1:10,388	1:1,716,145	1:47,228	1:312,003	1:150,423

Iwasawa S, Kikuchi A[†], Kure S, et al., *Mol Genet Metab*, 2019

高ガラクトース血症を起こす疾患 (Update)

【ガラクトース血症】

Leloir Pathwayに関わる酵素の先天性な欠損症

	原因遺伝子	国内頻度 (出生あたり)	症状
I型	<i>GALT</i>	1/184万	急性期: 肝不全・敗血症 慢性期: 白内障・神経症状・卵巣機能異常
II型	<i>GALK1</i>	1/89万	白内障のみ
III型	<i>GALE</i>	1/16万	末梢型: 特に症状なし (全身型: I型と類似、日本での報告なし)
IV型	<i>GALM</i>	1/8万	白内障のみ?

Iwasawa S, Kikuchi A[†], Kure S, et al., *Mol Genet Metab*, 2019



Regular Article

The prevalence of *GALM* mutations that cause galactosemia: A database of functionally evaluated variants

Shinya Iwasawa^a, Atsuo Kikuchi^a, Yoichi Wada^a, Natsuko Arai-Ichinoi^a, Osamu Sakamoto^a, Gen Tamiya^a, Shigeo Kure^{a,b}

^aDepartment of Pediatrics, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8578, Japan

^bTohoku Medical Megabank Organization, Tohoku University, 2-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8573, Japan

Iwasawa S, Kikuchi A[†], Kure S, et al., *Mol Genet Metab*, 2019

GALM欠損症の現状と課題

- 東北大学では国内20症例把握
- ほか韓国で1例 (私信)

本邦で原因不明症例の多くはGALM欠損症か

- 頻度
 - 国内外の「本当の」頻度は不明

要「前向き」観察研究?

- 自然歴
 - 全例で乳糖制限されているため、不明

自然歴不明ながら...
成人例を含め、白内障以外の症状報告なし
思春期以降は少量摂取ならガラクトース上昇は軽度?

- 検査所見
 - 代謝ブロックが証明困難
 - 新生児期に一過性にGal-1-Pが検出される

検討中...
なぜかは未解決

結語

ガラクトース血症の新規病型であるGALM欠損症を同定し、ガラクトース血症IV型として報告した。

GALM欠損症では白内障を呈することがある。

新生児スクリーニングでガラクトース高値の症例にはGALM欠損症を鑑別に挙げる必要がある。

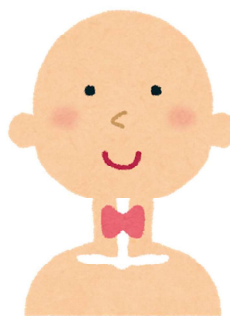
今後はGALM欠損症の詳細な自然歴などの調査が必要である。

甲状腺スクリーニングにおける FT₄測定の意義

山形大学医学部附属病院小児科
沼倉周彦

1

甲状腺 (Thyroid gland)



甲状腺ホルモンの
合成・分泌
T₄ (サイロキシン)
T₃ (トリヨードサイロニン)
FT₃, FT₄
F: 遊離
血中で蛋白と結合していないもの

甲状腺ホルモンの作用
→全身の代謝調節

2

甲状腺ホルモンのはたらき

- 代謝の亢進作用
酸素消費を増加
蛋白質代謝亢進, 糖吸収促進
心筋収縮時間短縮, 収縮能増強
- 発育・成長への作用
骨の形成促進による成長促進
骨格系の発育促進
- 脳の発達や機能維持に対する作用

先天性甲状腺機能低下症

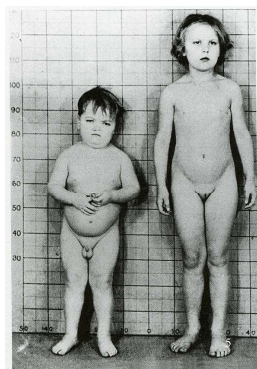
胎児期や周産期に生じた何らかの原因により,
甲状腺ホルモンの不足・作用不全により起こる
疾患の総称

1/2,500 - 3,000出生

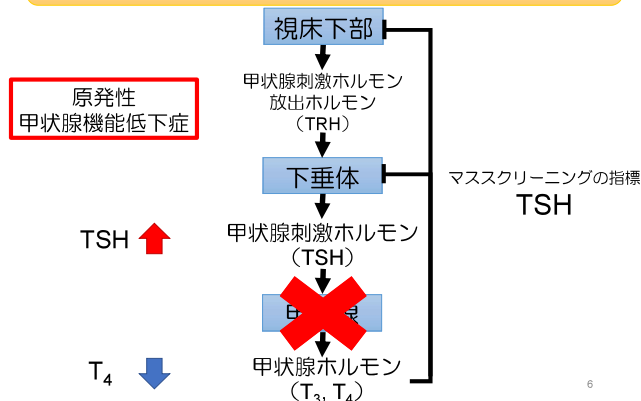
本邦では1979年から
新生児マススクリーニング対象疾患となっている

先天性甲状腺機能低下症の自然経過

- 低身長
精神発達遅滞
巨舌
太鼓腹
(右図) 8歳, 二卵性双生児
- 一部の途上国では, 精神
発達遅滞の最も多い原因。
- 現在の日本では基本的に
本症による精神発達遅滞の
新規発生はない。



先天性甲状腺機能低下症



6

症例1 先天性原発性甲状腺機能低下症

【症例】 日齢13 男児

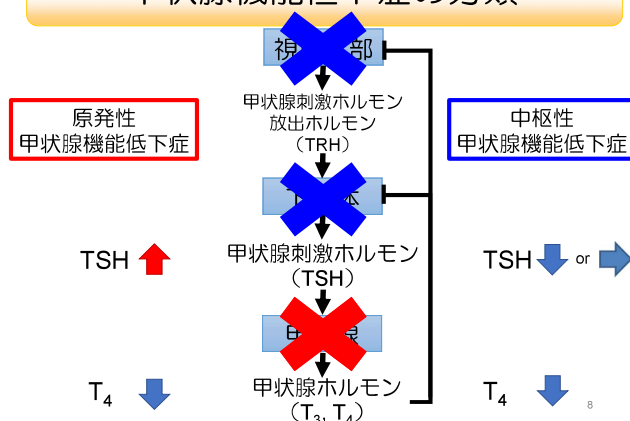
【家族歴】 両親に血族婚なし, 家系内に甲状腺疾患なし
【周産期歴】 在胎39週3日, 体重 3,362 gで出生, 外表奇形なし,
Apgar score 1 分値 8点, 5分値 9点

【現病歴】 新生児マススクリーニングでTSH高値指摘され,
日齢13に精査治療目的に当科を紹介受診。

日齢	5	13	
TSH	80.0	>200.0	μIU/mL
FT ₄	0.7	0.54	ng/dL

7

甲状腺機能低下症の分類



8

先天性中枢性甲状腺機能低下症

下垂体から分泌されるTSHの量あるいは質の低下により甲状腺への作用が減弱し、甲状腺ホルモンの合成および分泌が低下した状態

1/15,000 - 20,000出生

分類： 複合型下垂体ホルモン分泌不全
TSH単独分泌不全

TSHを用いたMSでは検出できない

小児内分泌学改訂第2版 2016
日甲状腺会誌 2017;8:33-6

症例2 先天性中枢性甲状腺機能低下症

【現病歴】 日齢5の新生児マススクリーニングでFT₄低値を指摘され、再検査では以下の経過をとり、精査加療目的に日齢39に当科紹介受診した。

日齢	5	14	23	
TSH	8.3	2.3	1.7	μIU/mL
FT ₄	0.21	0.41	0.44	ng/dL

【身体所見】 身長 56.3 cm, 体重 5.29 kg
肺音清, 心雑音なし, 腹部平坦軟,
皮膚ツルゴール正常, 甲状腺腫なし,
両側精巣陰嚢内に触知

10

先天性中枢性甲状腺機能低下症のMS実施中の自治体

札幌市, 山形県, 埼玉県, さいたま市,
神奈川県, 香川県, 山口県, **沖縄県**

11

山形県：平成23年4月から平成28年3月
対象者 55,475例（低出生体重児 944例）

先天性中枢性甲状腺機能低下症疑い
12例（5例）

一過性中枢性甲状腺機能低下症	6例	(3例)
低出生体重による一過性	2例	(2例)
消化管異常（小腸閉鎖, 特発性腸穿孔）	2例	(1例)
母体バセドウ病	1例	(0例)
その他（3歳時にLT ₄ 中止可能）	1例	(0例)
染色体異常症	2例	(2例)
18 trisomy	2例	(2例)
先天性中枢性甲状腺機能低下症	4例	(0例)

→ 頻度 1 / 13,869出生

12

中枢性甲状腺機能低下症：頻度と原因の検討

	患者数 (男：女)	母集団	頻度	TSH単独欠損 の割合
オランダ ¹⁾	21 (N.A.)	1,185,670	1/21,000	22%
神奈川 ²⁾	24 (3:1)	740,003	1/30,833	33%
札幌 ³⁾	6 (1:1)	83,232	1/13,872	33%
山形	4 (3:1)	55,475	1/13,869	100%

1) Pediatrics. 2005;116:168-73.
2) Eur J Endocrinol. 2012;166:829-38.
3) Clin Pediatr Endocrinol. 2008;17:65-9.

FT₄スクリーニング 全国展開へ向けての問題点

- 費用対効果のデータがない
- 低出生体重児では生理的にFT₄が低値
低出生体重児では偽陽性が多い
- 治療導入時の注意事項
原発性：甲状腺ホルモン補充
中枢性の複合型：他のホルモン補充も必要
内分泌専門医による治療が安全
- 奇形症候群合併例では発達遅滞不可避の場合あり

14

先天性中枢性甲状腺機能低下症の頻度は
他のマススクリーニング対象疾患よりも高く,
FT₄測定により, 先天性甲状腺機能低下症を
検出する精度が上昇すると考えられる。

15