

2025年9月24日

ライソゾーム病（LSD）、ペルオキシゾーム病（PD、副腎白質ジストロフィーを含む）を
対象とした拡大新生児スクリーニング（eNBS）に係る提言

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病（副腎白質ジ
ストロフィーを含む）における早期診断・早期治
療を可能とする診療提供体制の確立に関する研究

研究代表者 奥山 虎之

提　言

提言 1

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の新生児スクリーニングは、早期発見・早期治療による予後改善に寄与する可能性があり、公費負担による早期の導入が望まれている。導入においては、「希少疾病と闘う子どもたちが一人も取り残されない」ことを念頭に、適切な疾患に対して、適切な方法で実施することが肝要である。患者数が極めて少ない疾患についても、分け隔てなく考慮される必要がある。

提言 2

新生児スクリーニングの一次検査には、世界標準である質量分析法を用いることが望ましい。特に、ポンペ病やムコ多糖症II型のように偽欠損が多い疾患では、より高精度なスクリーニングが可能となるため、蛍光基質法からの切り替えを推奨する。また、今後予想される対象疾患の拡大に適切に対応するためにも、必要な試薬が供給されている質量分析法を採用することを推奨する。

提言 3

一次検査の精度を補完するため、蓄積物質の定量を行う二次検査の導入が望まれる。ムコ多糖症I型、II型、IVA型、VI型、VII型では、既に対応可能な検査系が整備されているため、積極的な活用を推奨する。

提言 4

拡大新生児スクリーニングの対象疾患は、早期治療で予後改善が見込まれるライソゾーム病を優先し、科学的根拠に基づいて柔軟に追加していく体制が必要である。現時点では、ポンペ病、ムコ多糖症 I 型・II 型・IVA 型・VI 型の 5 疾患が適切と考えられる。

提言 5

副腎白質ジストロフィー (ALD) は、早期診断により造血幹細胞移植や副腎不全に対する治療介入が可能となる。欧米での実績も踏まえ、国内でも男児を対象とした新生児スクリーニングの実施が適切である。

以下、個々の提言の背景と根拠について説明する。

(説明)**提言 1 について**

2024 年 7 月第 1 回創薬エコシステムサミットにおいて、岸田文雄前内閣総理大臣は、「希少疾病と闘う子どもたちが一人も取り残されない」ための創薬をわが国において推進すると述べた。この方針は、既に治療薬が存在する希少疾患においても、その治療薬の効果を十分に発揮させ、疾病と闘う子どもたちの命を守り、豊かな未来を実現するためのあらゆる政策を講じることを示している。「一人も取り残されない」とは、どんなに患者数が少ない疾患もその対象として考えるという国の強い意志にほかならない。希少疾患の治療においては、治療が手遅れになるのを防ぐためには、診断を適切な時期に適切な方法で実行することが重要である。その目的を果たす方法の一つが、新生児スクリーニングである。

ライソゾーム病 (LSD) およびペルオキシソーム病 (副腎白質ジストロフィーを含む) は、上記の希少疾患に相当する。しかも、その治療法の進歩は目覚ましいものであるが、全ての疾患に共通する課題は、病態の進行した患者において治療のメリットが限定期であることがある。そのため、新生児スクリーニングが重要とされ、拡大新生児スクリーニング (eNBS) が現在各地域で実施が進んでいる。対象疾患の中にはライソゾーム病 (LSD) (ポンペ病 (PD)、ファブリー病 (FD)、ムコ多糖症 (MPS I, II, IVA, VI, VII)、ゴーシェ病 (GD)、酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症 (ASMD)、クラッベ病 (KD)) および副腎白質ジストロフィー (ALD) が含まれるが、スクリーニング対象疾患や検査方法、診断確定までのプロセスには、実施主体により大きな差異があるのが現状である。地域格差をなくし、公費負担を拡充し、日本で生まれた全ての新生児が適切な新生児スクリーニングを受けられるようにする必要がある。

本研究班は、研究分担者の村山圭（順天堂大学）らが中心となり、日本先天代謝異常学会と協力して、2023年から2024年にかけてLSDおよびALDのeNBSの実態調査を行った。調査結果は、欧文誌に論文掲載されている（参考文献1）。その結果に最近の研究成果を加え、eNBSに係る検査法やフォローバックにおける課題とその解決策について班員で広く議論した上で、研究分担者の福原康之（国立成育医療研究センター）および研究代表者の奥山虎之（埼玉医科大学）が草案を作成し、研究班に所属する研究分担者および研究協力者と協議して、提言としてまとめたものである。

提言2について、

LSDの酵素活性の測定法には、主に質量分析装置を用いる方法（MS/MS法）と、合成蛍光基質を用いた方法の2種類がある。後者では、人工的に合成した基質と蛍光物質4-メチルウンベリフェロン（4-MU）の結合体が酵素反応によって分解し蛍光を発することを利用して酵素活性を定量していることから、4-MU法とも呼ばれる。4-MU法は、低活性領域での解像度がMS/MS法に比べて著しく低いため、偽欠損（特定の遺伝子バリエントが原因で酵素活性はかなり低値となるが罹患者となることはない）と実際の罹患者を識別することが困難である。そのため、スクリーニングのカットオフ値をやや高めに設定する必要が生じる。特に、PDやMPS IIのように偽欠損の割合が高い疾患においては、スクリーニング陽性者の大多数が偽陽性となる傾向が顕著である。今回の調査によれば、MPS IIでは蛍光基質法では約99.5%であることが示された。偽陽性率を低下させるためにカットオフ値を低く設定すると、今度は罹患者をスクリーニング陰性とするリスクが高まるという問題が生じる。一方、低活性領域での解像度が良好とされるMS/MS法でも約92.5%が非罹患者（偽陽性者）であることが確認された。以上を総合的に勘案すると、少なくともMPS IIのスクリーニングに関しては、その一次検査ができるだけ早くMS/MS法に統一し、さらに提言3で述べる蓄積物質による二次スクリーニング検査の導入を行うことが必要である。

提言3について、

酵素活性値のみを基にスクリーニングの判定を行う場合、偽欠損の多くはスクリーニング陽性（偽陽性者）となる。この傾向は、4-MU法の場合により顕著であることは前述の通りであるが、MS/MS法を用いた場合でも、MPS IIでは90%以上の偽陽性者が認められる。偽陽性者と罹患者は、遺伝子検査や蓄積物質の定量などの精密検査を要する。しかし、これらの検査を受けるには高次医療機関での受診が求められる。こうした精密検査結果が判明するまでの1か月間は、保護者にとって愛着形成が始まる重要な時期である。この時期に不要な不安を与えることは、新生児スクリーニングにおいて極力避けなければならない。この点において、MPS I、II、IVA、VI、VIIについては、乾燥ろ紙血を用いてMPSの蓄積物質であるデルマタン硫酸、ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸を定量する技術が開

発されており、酵素活性が低下している新生児の二次検査としてこの技術を活用する試みが始まっている（参考文献 2）。酵素活性の測定と蓄積物質の定量を組み合わせることで、偽陽性者を大幅に減少させることができとなり、スクリーニングの精度は飛躍的に向上する（図 1）。また、この乾燥ろ紙血による蓄積物質の定量は、一次検査で採取された同一の乾燥ろ紙血サンプルを使用可能であり、従来の尿（50 mL）を用いた尿中ムコ多糖の検査方法（保険未収載）と比較しても、新生児への負担が少ない点で優れている。なお、4-MU 法については、高価な機器を必要とせず、安価でかつ測定時間が短いという利点があるため、偽欠損の比率が比較的低い疾患においては、一次検査としての使用は妥当であるとの意見も存在することを付記する。

提言 4について、

ムコ多糖症（MPS）に関しては、多くの施設で MPS I および MPS II のみが新生児スクリーニング対象疾患とされている。しかし、MPS IVA、MPS VI、MPS VII においても、酵素補充療法による早期の治療的介入が有効であることが示されている。実際、日本人 MPS VI の同胞発症例における早期の治療的介入が臨床症状の緩和・軽減に寄与したことが、10 年以上にわたる長期観察の結果として、世界に先駆けて報告されている（参考文献 3）。また、本年 4 月には、一般社団法人「希少疾患の医療と研究を推進する会」が実施しているオプショナルスクリーニングにおいて、MPS VI および MPS IVA が疑われた新生児が精査の結果、確定診断に至る事例も報告されており、このスクリーニング法の信頼性の高さが裏付けられている。これらの状況を総合的に踏まえると、新生児スクリーニングに採用すべき MPS の対象疾患は、I 型、II 型、IVA 型、VI 型、VII 型であると考える。ただし、MPS VII 型はこれまでの実施例がまだ少ないとため、今後の検討課題とするのが妥当である。更に、今後新生児スクリーニングの対象として考慮すべき LSD としては、ゴーシェ病（GD）、クラッペ病（KD）、ニーマンピック病 AB 型（NPD-AB）、異染性白質ジストロフィー（MLD）、酸性リバーゼ欠損症（LAL-D）、MPS IIIA および IIIB などが挙げられる。これらの疾患には、治療法が既に存在するか、近い将来の開発が見込まれていることから、将来的にはスクリーニング対象疾患として組み入れを検討する必要がある。一方、FD については、新生児期から治療する必要がないため、厳密な意味では新生児スクリーニングの対象疾患とは言い難いものの、スクリーニング陽性者の母親の早期診断・早期治療につながるなど、一定の利点がある点も考慮すべきである。このように、LSD をはじめとする希少難病の治療法は著しく進展しており、新生児スクリーニングの対象疾患も着実に増加している。今後も新たに対象とすべき疾患が増加することが予想されるため、スクリーニング対象疾患の選定に柔軟に対応できる体制の構築が強く求められる。

提言 5について、

ALD 男性における大脳型患者の自然歴では、発症後数年で寝たきりになることが多い。特に小児大脳型においては発症後の早期診断が難しく、唯一の治療法である発症早期の造血幹細胞移植も適応とならないことがある。その中で脳 MRI 異常は臨床症状発現の半年から 1 年以上先行して出現することが多いことより、発症前に診断して適切な時期に造血幹細胞移植を受けることで症状の発現自体を阻止し、日常生活が維持されることが期待される。また、早ければ生後 5 か月に発症する副腎不全も、発症前に診断して適切な時期に糖質コルチコイドの投与を開始することにより、副腎機能の改善が期待できる(参考文献 4)。このため、欧米では新生児期でのスクリーニングが普及しており、米国ミネソタ州での 5 年間の成果では、男児 2 人の小児大脳型患者と 6 人の副腎不全患者（1 人は重複）への早期介入による症状の発現予防が報告されている。発症前に診断しても個々の予後予測が困難であるという課題について、男性患者全体として 18 歳までに 35~40% が大脳型を発症し、副腎不全も 3~10 歳をピークに 80% が発症することから、18 歳までの大脳型および副腎不全の症状の出現阻止を第 1 目標として掲げる（参考文献 5）。

また、病原性の意義不明なバリアント（VUS）の存在に対しては、国際的な病原性評価を掲載したバリアントデータベースに日本人特有のバリアント情報を追加し、さらに極長鎖脂肪酸値による病原性評価のエビデンスも共有する。すでに、極長鎖脂肪酸の正常化や発症患者確認による病原性評価の変更例も蓄積されている。

ALD 男性患者では、脊髄症を含めると半数が成人以降に発症する自然歴を有する。また、患者の家系内には病型の異なる未診断患者が存在する可能性があり、このような遺伝的背景については検査前に説明することが望まれる。国内では令和 7 年 7 月時点で、既に全国 20 都道府県において ALD の eNBS が実施されており、国内陽性者を集約化した検査体制による病原性評価を付加した保険診療による診断結果の提供体制も構築されており、日本人特有のバリアント情報も蓄積されている。さらに、MRI 異常確認後の準緊急的な移植体制も本研究班で整備されており、陽性者診断および患者治療体制の全国的な標準化が可能な状況にある。以上より、ペルオキシソーム病においては、ALD 男性患者を eNBS 対象として考慮する必要があると考えられる。

（参考文献）

1. Onuki T et al. Orphanet J Rare Dis. 2025. Jul 24;20(1):373.
2. Oboshi W, Okuyama T et al. Jpn J neonatal Screening 33(3):89-96, 2023
3. Furujo M, Kosuga M, Okuyama T. Mol Genet Metab Rep. 2017 Sep 14;13:69-75.
4. 下澤伸行. 日本小児科学会雑誌 129(4): 521-529, 2025
5. Rayannavar A et al. Am J Med Genetics A, 2025; 197(5): e63995.

(用語の説明)

eNBS	expanded Newborn Screening 拡大新生児スクリーニング
LSD	Lysosomal Storage Disease ライソゾーム病
PD	Pompe disease ポンペ病
FD	Fabry disease ファブリー病
MPS	Mucopolysaccharidosis ムコ多糖症
GD	Gaucher disease ゴーシエ病
ASMD	酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症 ASMD
KD	Krabbe Disease クラッベ病
ALD	Adrenoleukodystrophy 副腎白質ジストロフィー
MS/MS	Tandem Mass Spectrometry タンデム質量分析
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry 液体クロマトグラフ-タンデム質量分析
4-MU	4-Methylumbellifrone 4-メチルウンベリフェロン
PPV	Positive Predictive Value 陽性的中率

図 1

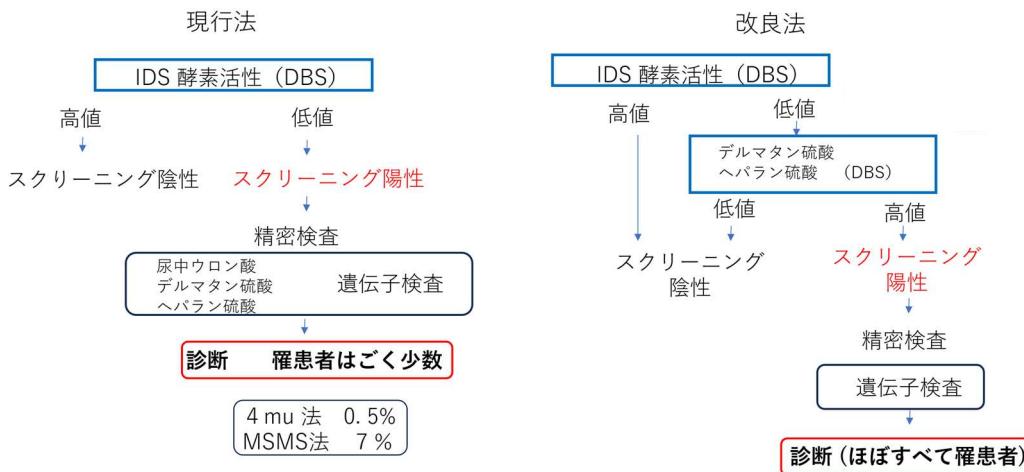
LSD拡大スクリーニング 検査方法による偽陽性率の違い (2013.4~2023.12)

	MS/MSまたはLC-MS/MS法			4MU法		
	累計実施数	要精査数	診断数 要精査数：診断数	累計実施数	要精査数	診断数 要精査数：診断数
Pompe病	388,753	172	7 25 : 1	472,626	226	1 220 : 1
ムコ多糖症Ⅰ型	337,460	68	2 35 : 1	290,752	7	0
ムコ多糖症Ⅱ型	330,424	120	9 13 : 1	290,752	192	1 200 : 1
Gaucher病	57,926	43	0	271,849	5	5 1:1
Fabry病	284,525	70	43 1.5 : 1	472,626	144	32 4.5 : 1

Pompe、MPS II は 4 MU法でより偽陽性が高かったといえる。
(要精査数：診断数)

図 2

MPS 新生児スクリーニングの改良



Oboshi W et al., Jpn J neonatal Screening 33(3):89-96, 2023

※IDS : Iduronate-2-sulfatase

※DBS : Dried Blood Spot

(アンケート調査の概要)

(1) 方法

- ・9つの道府県、1つの団体を対象に別添の様式（別添1）によるアンケート調査を実施した。

(2) 結果

- ・eNBS 実施主体、対象地域、対象疾患は表1の通り。
- ・地域別、検査方法と eNBS 実施数・診断数は表2の通り。
eNBS を受けた新生児数の累計は 733,838 名。再検査が必要となった新生児の割合と要精密検査となった割合は、疾患、地域によりばらつきがあった。
※再検査が必要となった新生児の割合（疾患別）：約 0.05%～0.1% (1/1,000～1/2,000)。（地域別）：0.024%～0.43% (1/230～1/4,200)

・疾患別の実施数、精密検査数、診断数は表3の通り。
スクリーニング対象の新生児約 73 万人中、確定診断数は 101 名。FD を除き、各疾患での確定診断数は、これまで報告されている日本の有病率よりやや高めに出ており、eNBS による早期発見の効果が示唆された。

※疾患内訳：FD：75 名、MPSII：10 名、PD：8 名、GD：5 名、MPSI：2 名、ALD：1 名

- ・PD、MPSI/II、ALD の陽性的中率 (PPV) は 1～3% と低く、偽陽性率が高かった。FD は PPV 31% と比較的高い水準。GD は地域差があり、熊本県では特に PPV が高かった (10.4%)。ALD の遺伝学的検査では、臨床的意義が不明なバリアント (VUS) が多数検出された。
- ・MPSII 及び PD のカットオフ値を調整することで、要精査率と偽陽性率の双方が低下した（表4）。
- ・MS/MS 法または LC-MS/MS 法は、4-MU 法よりも精度が高いことが明らかになった。特に、FD、PD、MPSII において顕著であり、1) 偽陽性率が低い、2) 陽 PPV が高いといった傾向が示された（表5）。MPSII における診断数は、4-MU 法より MS/MS 法・LC-MS/MS 法の方が明らかに多く、4-MU 法では一部の症例が見逃されている可能性が示唆された。

なお、本調査の詳細については、以下を参照されたい。

Takanori Onuki, et al. Japanese experience of newborn screening for lysosomal storage diseases and adrenoleukodystrophy. Orphanet J Rare Dis. 2025. Jul 24;20(1):373. doi: 10.1186/s13023-025-03848-4.