

小児科診療 UP-to-DATE

2024年1月2日放送

新規治療法の臨床応用がもたらす 新時代の拡大新生児マススクリーニングの進歩

東京慈恵会医科大学 小児科
教授 大石 公彦

私は慈恵医大を卒業し、臨床研修を終えた後に、アメリカのニューヨークに渡りました。そこで遺伝性代謝疾患などの研究、そして一般小児科だけでなく、先天代謝異常症の診療にあたりました。また、小児科・臨床遺伝学の専門医、指導医として、若いレジデントやフェローたちを教えながら仕事をしておりました。2021年の夏に、日本に帰国し、その後も慈恵医大で先天代謝異常症の診療も続けております。

本日の話題である新生児スクリーニングは、世界で最も成功した公衆衛生プログラムののひとつと呼ばれていて、産まれてくるすべての子ども達のために行われてきております。歴史的にも、先天代謝異常症の病態の解明、診断法の確立、そして効果的な治療法の発見が進んだことによって、世界の多くの国、特に先進諸国で発展してきました。

先天代謝異常症は生命維持に必要な酵素などを先天的に欠損する遺伝性疾患です。アンモニアのような毒性の高い代謝産物が蓄積してしまったり、必要な栄養素が欠乏したりすることによって発症します。欠損してしまう酵素は多岐にわたり、先天代謝異常症は主に糖質代謝異常、アミノ酸代謝異常、脂質代謝異常などに分類されています。それぞれにおいて、特徴的な病気の発症のメカニズムがあり、付随して起こる症状も多様です。

先天代謝異常症というと、理解するのは難しく、診断することも難しい疾患群であると考えてしまう方も多いと思います。その理由として考えられることは、それぞれの疾患が稀であること、そして各疾患においての特徴的な症状がないことかと思っております。元気に生まれた新生児が出生数

日後から突然ミルクを飲まなくなり、嘔吐を繰り返す。そして、状況がわからないままに症状が悪化し、意識消失、痙攣、昏睡へと急激に進行、場合によっては死に至ってしまう。このようなシナリオは典型的な先天代謝異常症の初発症状の例のひとつであります。先ほど述べたように、特徴的な症状の欠如、それぞれの疾患が希少であるために、診断が遅れてしまい、長期的な後遺症を残す転帰に至ったり、原因不明のまま命を落としてしまったりする危険性があります。それこそが先天代謝異常症という疾患の特徴とも言えます。

一昔前には非常に治療が難しく、不治の病と考えられてきたこれらの疾患も、現在では予後改善できる疾患に変わりつつあるのが事実です。近年の医学の進歩により様々な疾患の原因が解明され、食事療法や新規に開発された酵素製剤などの薬剤が臨床の現場で活用できるようになりました。このような状況になった現在、先天性代謝異常症診療における大切な点は、患者さんたちと早期に発見し、早期に治療の介入を行うことになってきました。そのために導入されてきたのが新生児スクリーニングです。実際には、産まれて数日の赤ちゃんの足の裏から少量の血液を濾紙に染み込ませたサンプルを使った検査で、生まれつきに起こってしまう多くの病気が診断できるようになっています。このような方法で、見た目は健康であっても、将来的に病気の症状が出てしまう子どもたちを、症状が出る前に発見する方法を新生児スクリーニングと呼んでいます。

最初のスクリーニングの対象になった疾患は、フェニルアラニンというアミノ酸を代謝することができず、発育や脳の発達障害を起こしてしまうフェニルケトン尿症でした。1960年代に多くの国でフェニルケトン尿症のスクリーニングが始まった訳ですが、その検査方法を開発して下さったガスリー博士にちなみ、そのスクリーニング法は現在でも「ガスリー法」と呼ばれています。このフェニルケトン尿症は、新生児期に発見して、体内に蓄積してしまうフェニルアラニンを除去した治療用の特殊ミルクなどの食事療法を続けることで、介入することが可能です。それにより、多くの患者さん達が、新生児期に発見され健康な生活を送ることができています。

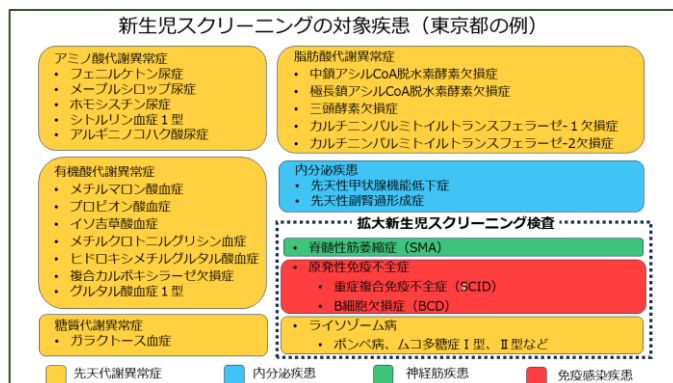
現在の日本では各自治体によって新生児スクリーニングは運用されており、フェニルケトン尿症のスクリーニングが開始されて以降、先天代謝異常症の疾患だけでなく、先天性甲状腺機能低下症、先天性副腎過形成症などの内分泌疾患も、スクリーニングの対象となっています。特に2012年以降に、タンデムマス・スクリーニングという新しいスクリーニング法が各自治体で導入され、2015年にすべての自治体で以前より多くの疾患のスクリーニングが可能となりました。私が現在勤務している東京都では、公費負担で約20の疾患がスクリーニングされています。

新生児スクリーニングの対象の疾患となるのは、早期に発見されて治療されなければ、深刻な健康被害をもたらされてしまうもの、早期の介入や治療が良い結果をもたらすもの、信頼性が高く費用対効果の高いスクリーニング検査法があること、効果的な治療法があること、またスクリーニングを行うことによる有効性を裏付ける証拠があることなどが挙げられます。私が勤務し

ていたアメリカでは各州の法律ですべての新生児が新生児スクリーニングを受けることが規定されています。それらの州の対象疾患を選定するためのガイドとして、最低限スクリーニングすると良いであろうという推奨対象疾患を連邦政府機関の米国保健福祉省が **Recommended Uniform Screening Panel (RUSP)** として定めており、現在は37疾患がリストされています。RUSPは医療の進歩やこれまでに蓄積された科学的なエビデンスに基づいて随時改定されており、そのRUSPを参考にしてそれぞれの州政府がスクリーニング疾患を決めています。私が以前に仕事していたニューヨーク州では50以上の疾患が対象となっていました。もちろん、国や民族が異なると疾患の頻度が異なり、対象となるべき疾患も異なりますが、このRUSPのリストも日本のスクリーニング対象疾患の選定の参考になるのではないかと個人的には思っています。

近年、先天代謝異常症や内分泌疾患以外にも、遺伝子治療などの新規の治療法が開発や早期発見、治療の有効性が認識された疾患がこのRUSPに加えられています。全身の筋力の低下が進行し、呼吸筋まで障害されてしまう神経疾患の脊髄性筋萎縮症(SMA)や生まれつき免疫機構に異常があり、重症感染症を発症してしまう重症複合免疫不全症(SCID)などの原発性免疫不全症です。それに加えて、新しい酵素製剤が開発されたポンペ病やムコ多糖症などの先天代謝異常症のライソゾーム病なども加わりました。日本でも、それらの疾患がスクリーニング対象の疾患となり始め、自治体によって異なりますが、まずは任意の自費負担で多くの自治体で開始されています。これらを拡大新生児スクリーニングと呼びます。

検査法や治療法が確立された病気は近年さらに増えてきています。もちろん、既に公費による対象疾患における新生児スクリーニングがもたらした影響は計り知れません。それに加えて、これまで治療が難しく、ケアにあたって困難に陥っていた拡大新生児スクリーニングの対象疾患における、早期発見と早期治療の意義は大きいと私は考えています。私が医師になったばかりの若い頃、このような疾患の患者さんを診察しても、治療法がなく、どうにもならなかったことを思い出します。しかし、驚くべきことにこれらの患者さんは現在では早く治療を施してあげることで、予後が良くなることがわかってきました。



これまで、「拡大新生児スクリーニング検査」の対象になっていた疾患に関しては、多くの自治体で、さまざまな理由から公費化されるまでに至っておりませんでした。しかし最近、脊髄性筋萎縮症と重症複合免疫不全症に関しては、国の事業として将来的に全国的な公費化を目指した動きがでてまいりました。まずは、国から自治体に助成し、脊髄性筋萎縮症と重症複合免疫不全症の対象疾患としての拡大に向けた検証を行う実証事業が近々始まります。これをきっかけに、新

生児スクリーニングの対象となるべき疾患が、しっかりと検討された上で拡大され、多くの失わずに済む命を救うことができるようになることを願っています。

私自身は現在東京都の病院で仕事をしております。現在、東京都予防医学協会で立ち上げられた新生児スクリーニングコンソーシアムで、東京都の各種疾患のエキスパートたちと共に、これまで対象疾患となってきた疾患や拡大スクリーニングの対象疾患などすべての新生児スクリーニングの見直し、検査で陽性となった患者さん達が迷うことがないような、良い運用システム構築を目指しております。

「失わずに済む命を救う」 このミッションによる恩恵がすべての子どもたちに行き渡るよう、努力していきます。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<https://www.radionikkei.jp/uptodate/>