

新たな拡大新生児スクリーニング

小児科医長 横田 千恵
Yokota Chie

新生児スクリーニングの歴史

新生児スクリーニングは、発症後の治療では予後不良となる疾患を新生児期に診断し、早期治療介入によって予後を改善させることを目的としています。日本では1977年にフェニルケトン尿症など5疾患を対象に新生児スクリーニング事業が開始され、1979年に先天性甲状腺機能低下症が追加となり、6疾患に対し公費負担による全国的マススクリーニングが始まりました。2014年にはタンデムマス法の導入により、対象疾患が有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症を含む20疾患まで拡大しました(表1)。その後、酵素補充療法を始めとした治療法の発展を背景として、福岡地区から数年遅れて2017年に北九州市でもファブリー病などライソゾーム病のスクリーニング検査が任意(有料)で可能となりました。

さらに、2023年6月から福岡県で**重症複合免疫不全症(SCID: severe combined immunodeficiency)**、**脊髄性筋萎縮症(SMA: spinal muscular atrophy)**を含む拡大新生児スクリーニングが任意で開始されました。日本における拡大スクリーニングの対象疾患は各自治体で異なり、ライソゾーム病、SCID、SMAに加えて副腎白質ジストロフィーのスクリーニングが開始された地域もあります。拡大スクリーニングは有料(1万円前後)ですが、追加の検体は不要でこれまでと同じ紙1枚で検査が可能であり、当院NICUに入院された患者様はほぼ全員が拡大スクリーニングを受けています。

重症複合免疫不全症 (SCID)

生まれつきの免疫系の異常により細胞性免疫と液性免疫の両方が障害され、生後数か月以内に重症感染症や慢性下痢、体重増加不良などを呈し、造血幹細胞移植や遺伝子治療を行わなければ致死性的となる予後不良の疾患です。感染合併がない状態で移植を行えば生存率90%以上と治療成績が改善していますが、感染合併例では生存率が50%まで低下します。

表1 新生児スクリーニング対象疾患

一次対象疾患 (20疾患) 公費負担			
アミノ酸代謝異常症	フェニルケトン尿症・ メーブルシロップ尿症・ ホモシスチン尿症・ シトルリン血症1型 アルギニノコハク酸尿症	糖代謝異常症	ガラクトース血症・
有機酸代謝異常症	メチルマロン酸血症 プロピオン酸血症 イソ吉草酸血症 メチルクロトニルグリシン尿症 ヒドロキシメチルグルタル酸血症 複合カルボキシルゼン酸血症 グルタル酸血症1型	内分泌疾患	先天性甲状腺機能低下症・ 先天性副腎過形成症・
脂肪酸代謝異常症	MCAD欠損症 VLCAD欠損症 TFP欠損症 CPT1欠損症 CPT2欠損症	* タンデムマス開始前の6疾患	

二次対象疾患 公費負担
(自治体により検査実施状況が異なる)

アミノ酸代謝異常症	シトリン欠損症
有機酸代謝異常症	βケトチオラゼ欠損症
脂肪酸代謝異常症	全身性カルニチン欠乏症 グルタル酸血症2型

拡大新生児スクリーニング (有料)

ライソゾーム病:ファブリー病、ポンペ病、ゴーシェ病、ムコ多糖症I型/II型
重症複合免疫不全症(SCID)
脊髄性筋萎縮症(SMA)



新生児の踵から少量の血液を採取し、ろ紙に染みこませて提出

2020年10月から経口生ワクチンであるロタウイルスワクチンの定期接種が開始されましたが、未診断のSCIDの患者さんに接種すると重篤なワクチン由来ロタウイルス感染症を発症するリスクがあります。SCIDの患者さんに対するロタウイルスやBCGなどの生ワクチン接種は禁忌であり、新生児スクリーニングにより生後2か月のロタウイルスワクチン定期接種前にSCIDを早期診断することには大きな意義があります。また、早期診断により速やかに感染予防策を講じ、感染合併症がない状態で造血幹細胞移植を行うことで、さらなる予後の改善が期待されます。

脊髄性筋萎縮症（SMA）

脊髄前角細胞の変性により筋萎縮と筋力低下が進行する病気で、常染色体潜性(劣性)遺伝であり1万出生に1人の頻度とされています。最重症型のⅠ型(Werdnig-Hoffmann病)は乳児期早期に発症し食事や呼吸が困難となり、1歳までに永続的な人工呼吸管理、常時臥床状態となる重篤な疾患です。これまでは有効な治療法がありませんでしたが、2017年以降、運動発達を劇的に改善する複数の治療薬が認可されました。早期治療により発症自体を予防することも可能となり、発症前に治療を行うことで重症型SMA（Ⅰ/Ⅱ型）の80%以上が独歩を獲得したと報告されています。ただし、重症型では脊髄前角運動神経細胞の変性と消失が生後早期から急速に進み不可逆的であるため、発症後の治療では十分な効果が得られず、予後改善のためには新生児スクリーニングによる早期診断、早期治療が重要です。

SMAの95%以上はSMN1(survival motor neuron 1)遺伝子のホモ欠失により発症し、新生児スクリーニングではPCR法でホモ欠失の有無を判定しており、ヘテロ欠失の保因者は検出されません。これまで偽陽性の報告はほぼなく、治療薬の効果を最大限に生かすためにはスクリーニング陽性者に対し日単位での迅速な対応が必要となります。

発症前治療が可能な薬剤は2種類あり(表2)、そのうちオナセムノゲンアベパルボベクはアデノ随伴ウイルス9型(AAV9)カプシドを有するウイルスベクター製品で、単回静脈内投与により血液脳関門を通過して運動前角細胞に到達し、搭載された遺伝子発現構成体が細胞核内にとどまることで長期間安定してSMN遺伝子が発現します。ウイルスベクターを使用した遺伝子治療薬であり、遺伝カウンセリング、環境汚染を防ぐためのカルタヘナ法遵守、隔離管理、医師・施設要件などの制約があり、肝機能障害、血栓性微小血管症など重篤な副作用も報告されていますが、重症型SMAが治療可能な神経疾患となったことは革命的といえます。

最後に、SMAの約5%は新生児スクリーニングで偽陰性となるため、スクリーニングの限界を理解し、日常診療や乳幼児健診での身体診察は変わらず重要であることを認識する必要があります。

表2 SMAに対する新規治療薬

	ヌシネルセン	オナセムノゲンアベパルボベク	リスジプラム
商品名	スピナラザ	ゾルゲンスマ	エブリスディ
作用機序	SMN2スプライシング修飾(核酸医薬)	SMN1遺伝子導入(ウイルスベクター遺伝子治療薬)	SMN2スプライシング修飾(低分子薬)
投与経路	髄腔内(4～6か月毎)	静脈内(単回投与)	経口投与(1日1回)
対象年齢	全年齢	2歳未満	生後2か月以上
発症前投与	適応あり SMN2遺伝子<4コピー限定	適応あり 在胎37週以降、体重≥2,600g	適応なし
薬価	932万424円	1億6,707万7,222円	97万4,463円/60mg(1瓶)
薬価収載	2017年8月	2020年5月	2021年8月

日本新生児成育医学会雑誌(2023;35)より改変