



杉原茂孝



石毛美夏



鹿島田健一

# 新生児マススクリーニングの未来を考える

杉原茂孝 × 鹿島田健一 × 石毛美夏

東京女子医科大学東医療センター教授

東京医科歯科大学大学院講師

日本大学医学部専任講師

司会／黒澤幸男 本会地域保健部部长

日本で生まれた赤ちゃんの100%が受けている新生児マススクリーニング。本会が全国に先駆けてこの検査をスタートして今年で45年を迎えます。そこで、この分野のスペシャリストで、本会の検査を指導して下さっている先生方をお招きして、新生児マススクリーニングの現状やこれからの展望について話をうかがいました。



## 治療が可能な疾患を早期に発見、診断して予後の改善につなげる

黒澤：現在、新生児マススクリーニングの対象となっているのは20疾患です（図1）。

石毛先生、このうち代謝異常症にはどんな病気があるのでしょうか。

石毛：対象となっているのは、フェニルケトン尿症（PKU）を代表とするアミノ酸代謝異常症と糖代謝異常

常症であるガラクトース血症、それから2012年から対象となった有機酸代謝異常症と脂肪酸代謝異常症など、合わせて18疾患です。

黒澤：2012年にタンデム質量分析計によるスクリーニング（タンデムマス法）が導入されて対象疾患が大幅に拡大しました。導入の前後で

の変化についてお聞かせください。石毛：タンデムマス法によって追加された疾患のほとんどが緊急性の高い疾患で、検査結果が判明するまでに発症している可能性のある患者さんが増えましたので、スクリーニングの重要性が増し、検体の回収、検査、そして報告までの道筋やスピードがそれまで以上に重視されるようになってきていると思います。

黒澤：患者さんの予後についてはいかがでしょうか。石毛：先天性代謝異常症は、1977年から対象だった疾患と、2012年から対象となった疾患の2グループに分かれます。

前者ではPKUが代表的ですが、特殊な養育環境で治療が継続できなかった方を除いては普通学級に進学されて、就職や結婚など他の方と変わらない生活を送っておられます。スクリーニングによって予後は非常に良好になったと思います。

後者の有機酸代謝異常症・脂肪酸代謝異常症に関しても、重篤な症状が出る前に診断し、適切な治療や対応を行うことができるようになったため、予後は改善している印象です。ただし、マススクリーニングで見された患者さんがすべて発症するか、どのような状況下で発症するかなどは歴史が浅いため、まだわ

アミノ酸代謝異常	①フェニルケトン尿症 ②メーブルシロップ尿症 ③ホモシチン尿症 ④シトルリン血症1型 ⑤アルギニンコハク酸尿症
有機酸代謝異常	⑥メチルマロン酸血症 ⑦プロピオン酸血症 ⑧イソ吉草酸血症 ⑨メチルクロニルグリシン尿症 ⑩HMG血症 ⑪複合カルボキシルゼ欠損症 ⑫グルタル酸血症1型
脂肪酸代謝異常	⑬MCAD欠損症 ⑭VLCAD欠損症 ⑮TFP/LCHAD欠損症 ⑯CPT1欠損症 ⑰CPT2欠損症
糖代謝異常	⑱ガラクトース血症
内分泌疾患	⑲先天性甲状腺機能低下症 ⑳先天性副腎過形成症

赤字：新生児期に急性増悪の可能性のある疾患  
緑下線：タンデムマス法の導入により2012年以降に追加された項目  
HMG：ヒドロキシメチルグルタル酸、MCAD：中鎖アルニルCoA脱水素酵素、VLCAD：長鎖アルニルCoA脱水素酵素、TFP/LCHAD：三環酵素、長鎖3-ヒドロキシアルニルCoA脱水素酵素、CPT：カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ

からず、全体の予後について議論するにはこれからの研究の結果を待たないといけないと思います。

黒澤：杉原先生、先天性甲状腺機能低下症の特徴をお聞かせください。杉原：先天性甲状腺機能低下症は、重篤な方から比較的軽い方まで、いろいろな病態のみられる疾患です。

この疾患の最大の問題は、甲状腺機能低下症のまま放置されると、神経の発達に影響が出て知能の発達が悪くなる恐れがあるということです。また、骨の生育が遅れて背が小さくなってしまいう低身長もみられます。知能と成長に重篤な症状を起し

### Column

## 新生児マススクリーニングとは？

新生児マススクリーニング（先天性代謝異常等検査）は、先天性の病気を発見し、適切な治療につなげるために、生まれてすぐの赤ちゃんに行う検査です。世界中で行われており、日本では1977年から公費により全国で行われています。

### 〈検査方法〉

日齢4～6日（生まれた日を0日とする）の赤ちゃんのかかとから数滴の血液を採取して、ろ紙にしみこませます（イラスト）。このろ紙血液が検査機関に送られ、分析装置により検査が行われます。



検査結果は、採血した病産院から保護者に報告されます。異常が見つかった場合は直ちに専門小児科で精密検査や治療が行われます。



石毛美夏

日本大学医学部小児科学系小児科学分野 専任講師
1997年 日本大学医学部卒業。同大学院医学研究科博士課程修了、日本大学医学部小児科学系小児科学分野 助教を経て、2016年より現職。日本大学病院総合診療センター小児科外来医長。日本小児科学会専門医、臨床遺伝専門医・指導医。2018年4月より本会保健会館クリニック代謝外来担当

石毛…先天性代謝異常症では、40年の治療の歴史があるPKUが代表的だと思いますが、歯学部に進学されたり、専門職に就いている方もたく

「体質」として、年代に応じて、どういうふうな本人に認識させ、自己受容させるかが、すごく大事なことでないかと思えます。

ない方の頻度は高いです。何が困るかといえば、副腎不全以外には不妊になるということ。それについて本人がどれくらい切実に考えているかということになります。医師の側もきちんとそれを伝えられているかということも非常に重要です。女性の場合は、成人期以降に月経異常を含めて生殖系のトラブルが少なからず出てくるので、健全な女性に比べるとQOLは低いと思いま

さんいらっしゃいますので、食事療法を継続できている患者さんの生活の質は非常に良いと思います。ただPKUの食事療法は、厳しい低タンパク食と、それでは足りない栄養素を治療ミルクで補うというのなので、社会生活をしながら、それを維持していくのは、かなりの理性というか、我慢を要します。先ほどの杉原先生のお話ではないですが、親御さんの管理のもとでコントロールできていた方が、大学入学や就職を契機にコントロールが乱れるというのはいくらもみられます。病気というよりも一生付き合っていく

黒澤…ここからは少し話題を変えて、東京都の新生児マスキリーニング(図2)についてお聞かせください。杉原…マスキリーニングも年を重ねてかなり発展しましたよね。でも、意外と全国のコセンサスができていない部分もあります。例えばカットオフ値についても、全国統一した値になっていないというのがすごく不思議です。やはり全国レベルで話し合って統一してやっていかなければ、話も伝わらず、日本全体でものを言うこともできません。意外とまだ整備しなくてはいけないところが

それから、女性の場合は妊娠という問題があります。PKUの患者さんは、妊娠中はさらに厳しいコントロールが求められます。コントロールが不十分だと胎児に障害が出ますので、妊娠の許可が出せないのです。治療を中断して普通の食事を覚えてしまった方が治療食に戻るのはいくらも厳しく、現実的には産むという選択肢が選べなくなってしまうんです。そういうところまで見据えた上で治療を続けてほしいのですが、若い患者さんは5年後のことよりも目の先の楽しみの方が大事なので、ご理解をいただくのがなかなか難しいです。



あるのではないかと思っています。鹿島田…東京都のスクリーニングは国内最大規模ですし、副腎過形成症に関しては陽性的中率をみても諸外国の成績と比べて非常によいので、スクリーニング自体のクオリティーは良好であると思っています。私自身がいつも問題だと感じているのは、杉原先生がおっしゃったように、カットオフ値が自治体ごとにばらばらになっていることです。スクリーニングの実施主体が各地方自治体である以上、カットオフ値を画一化することは、かなり困難で

この病気の問題点は2つです。一つは、重症症の方々を無治療で放置すると副腎不全を起こし、致命的な経過をたどること。もう一つは、コルチゾルを産生できない代償に、副産物として多量の男性ホルモンを産生するため、胎生期に女性の外性器が男性化を起こしてしまい、

生涯治療を続ける患者さんやご家族の苦勞
黒澤…本会では患者さんのフォローアップ検査も実施していますが、治療の継続に関して、患者さんやご家族は相当な苦勞をなさっているのではないかと思えます。

また、一生服薬しなければならぬ方には、思春期になった頃にご本人としっかり向き合ってお話して、服薬の重要性を伝えるようにしています。それでも中には何度も怠薬を繰り返す方もいます。その都度「服薬しないと甲状腺の中でいろいろなこと起きてきますよ。TSHとい

特に女性の場合はコントロール不良になると男性ホルモンが過剰になってさまざまなトラブルが出てきますので、年齢に応じて生じ得る問題点をしっかりと理解していただき、服薬していただく必要があります。QOLに関しては、男性と女性でだいぶ違います。男性の場合は普通に生活している方が多いですが、症状がないので薬をきちんと飲んでい

得る疾患ですが、1980年に新生児マスキリーニングの対象疾患となったことで大きな変化がもたらされたといわれています。マスキリーニングで発見された子どもたちを対象にした調査報告がいくつか出ていますが、やはり早期に発見されて早期に適切な治療を受けた子どもの子後は明らかによいようです。

生涯治療を続ける患者さんやご家族の苦勞
黒澤…本会では患者さんのフォローアップ検査も実施していますが、治療の継続に関して、患者さんやご家族は相当な苦勞をなさっているのではないかと思えます。

また、一生服薬しなければならぬ方には、思春期になった頃にご本人としっかり向き合ってお話して、服薬の重要性を伝えるようにしています。それでも中には何度も怠薬を繰り返す方もいます。その都度「服薬しないと甲状腺の中でいろいろなこと起きてきますよ。TSHとい

特に女性の場合はコントロール不良になると男性ホルモンが過剰になってさまざまなトラブルが出てきますので、年齢に応じて生じ得る問題点をしっかりと理解していただき、服薬していただく必要があります。QOLに関しては、男性と女性でだいぶ違います。男性の場合は普通に生活している方が多いですが、症状がないので薬をきちんと飲んでい

また、女児の場合は外性器が男性化しているため、それに対する外科的な手術が必要になります。内服がある程度できていれば予後は良好な疾患です。ただし、発熱時などストレスがかかった時に薬の量を少し増やしたり、場合によってはステロイドを少し多めに点滴するなどの治療が必要になります。小さなお子さんでは、風邪をひくたびに入院となる場合もあり、少し大変です。

また、女児の場合は外性器が男性化しているため、それに対する外科的な手術が必要になります。内服がある程度できていれば予後は良好な疾患です。ただし、発熱時などストレスがかかった時に薬の量を少し増やしたり、場合によってはステロイドを少し多めに点滴するなどの治療が必要になります。小さなお子さんでは、風邪をひくたびに入院となる場合もあり、少し大変です。

また、一生服薬しなければならぬ方には、思春期になった頃にご本人としっかり向き合ってお話して、服薬の重要性を伝えるようにしています。それでも中には何度も怠薬を繰り返す方もいます。その都度「服薬しないと甲状腺の中でいろいろなこと起きてきますよ。TSHとい

特に女性の場合はコントロール不良になると男性ホルモンが過剰になってさまざまなトラブルが出てきますので、年齢に応じて生じ得る問題点をしっかりと理解していただき、服薬していただく必要があります。QOLに関しては、男性と女性でだいぶ違います。男性の場合は普通に生活している方が多いですが、症状がないので薬をきちんと飲んでい



杉原茂孝

東京女子医科大学東医療センター小児科 教授
1980年 千葉大学医学部卒業。米国NIH、NCI留学、東京女子医科大学第二病院(現東医療センター)小児科助教授を経て、2000年より現職。日本小児科学会専門医、日本糖尿病学会専門医、内分泌代謝科(小児科)専門医、日本甲状腺学会専門医、日本肥満学会肥満症専門医



## 患者さんやご家族の人生がよい方向に変わるような仕組み作りを

あると思いますが、その中で改善する一つの方法は、東京都のスクリーニングを外部に発信していただくことです。どこかが方針を発信している、コンセンサスを次第に形成していくことがとても大切で、東京都は検体数や歴史から考えて最もふさわしいと思っています。

**石毛**…病気を見落とさないというのはマススクリーニングの一番の目的ですが、赤ちゃんが生まれて「おめでとうー」と言っているところに水を差さなくてはいけないので、親御さんが落ち込んでしまうような状況も困るわけです。東京都予防医学協会では、同一検体を用いて偽陽性を低減するための2次検査をやっているのですが、東京都は他の自治体と比べると進んでいるとは思いますが、先生方がおっしゃるようなもっと検査精度が上がれば、検査が不要な赤ちゃんを呼び立てて不安を与えたり、赤ちゃんに痛い思いをさせて採血しなくてもよくなりますし、本当に緊急な患者さんを自信をもって呼び出せますので、結果を受け取る医師や患者さんにとっては、とてもありがたいですね。

スクリーニングは「病気を見つけたら終わり」ではなくて、その発見によって患者さんやご家族の人生が「どう、よい方向に変わったか」と

いうのが本来の目的だと思います。ですから、精密検査を受けられた患者さんの最終的な診断がどうなっているのか、6歳、できれば成人までの発達や生活を東京都として把握し、発信できるようにまとめていけるとよいと思います。東京都は患者さんの数も多く、他では5年、10年かかることが数年でできる地域だと思いますので、何か将来に向けたことを検討していただきたいと思っています。

**杉原**…石毛先生がおっしゃるような、将来予後も含めてきちんと説明して親御さんが安心できるように、というレベルになると、やはり検査や治療は専門機関に限るべきなのです。特に甲状腺機能低下症の精密検査は



かしま けんいち  
**鹿島田 健一**

東京医科歯科大学大学院医学系研究科発生発達病態学 講師  
1994年 東京医科歯科大学医学部卒業、医学博士。オーストラリアクインズランド大学留学、東京医科歯科大学大学院医学系研究科発生発達病態学助教を経て、2013年より現職。日本小児科学会専門医、日本内分泌学会専門医・指導医、臨床遺伝専門医・指導医、糖尿病専門医・指導医

どこでもできてしまうのですが、ただ薬を出して治療すればいいというものではないので、きちんと説明できる施設でないと、余分な不安を覚えてしまつて患者さんが不利益を被りますので。

**黒澤**…そうした課題を検討する場が必要ということでしょうか。

**杉原**…そうですね。2019年度から東京都先天性代謝異常症等検査連絡協議会が設置されることになりましたが、これは非常に意味のあることだと思います。採血医療機関、検査機関、精密検査機関、専門医、そして患者さんの会等が、いろいろな問題を話し合えるような機会に発展できればと思っています。

**鹿島田**…おっしゃる通りですね。個別の事例検討などの中で、都の担当者の方にスクリーニングのことを身近で知っていただける場になればと思います。

また、スクリーニングで使った検体はさまざまな臨床研究を行う上で、倫理面や個人情報保護をどう考えていくかといったことを議論するいい場になるのではないかと思います。

**黒澤**…最後に、一言ずついただければと思います。

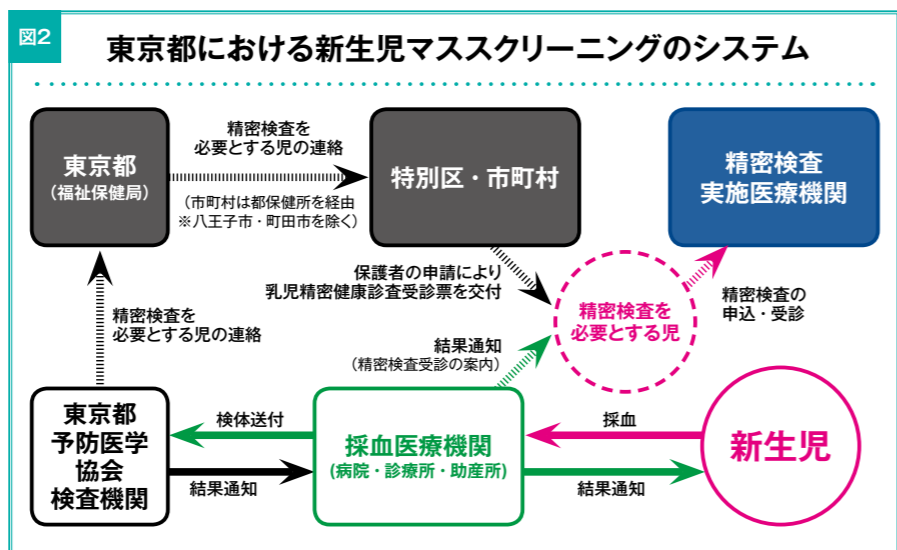
**杉原**…新生児マススクリーニングの開始から40年以上が経ち、皆さんその恩恵を受けてきているのは、先人の素晴らしい仕事のおかげです。東京都予防医学協会は、全国の先頭を切つてシステムを改善し、新しい測定法を導入するなど取り組んでいて素晴らしいなと思っています。

**鹿島田**…日本の新生児マススクリーニングの体制は諸外国と比べても思われていないのではないかと思います。ただ

今後、対象疾患が増えた場合には、国や自治体の予算で全部を賄うのが難しくなると、一部有料になる可能性もあり、画一的に同じ検査を受けるといった時代から変わっていくのではないかと思います。そのようなあり方がスクリーニングとしてふさわしいか、という点なども含めて、情報提供の仕方も含めた体制作りが必要なのではないかと思っています。

**石毛**…税金が投入されて国民の100%が受ける検査って、他にはないと思います。認知度は低いですが、予防のために行うものなので費用対効果分析は難しいのですが、マススクリーニングで陽性になった方、そうでなかった方双方に役に立っている検査だということ、ぜひ皆さんに知っていただきたいですし、それを啓発していただきたいです。

**杉原**…東京都予防医学協会のホームページ情報も、もう少し充実してもいいかなと思います。採血医療機関



の先生方が再検査の説明をされる際にも活用していただけるようなものがないかと思っています。

**黒澤**…承知しました。きちんとした情報を発信していきたいと思っています。そして、今後も精度の高い検査をするために日夜努力していきたいと思っていますので、引き続きご指導のほどよろしくお願いいたします。