

特別講演

「今できる早期発見・治療の恩恵を全ての赤ちゃんに」 ～沖縄こども先進医療協議会の目指すもの～

沖縄小児科学会 会長

琉球大学大学院医学研究科育成医学（小児科）講座

教授 中西 浩 一

はじめに

不治の病として予後不良であったこどもの疾病のいくつかにおいて、近年の医療の進歩に伴い早期に発見することにより治療することができるようになってきた。これらの疾病には、ライソゾーム病、脊髄性筋萎縮症、重症複合免疫不全症などが含まれる。これらの対象疾病の治療薬は保険収載として近年認可されている。そこで、治療可能な疾病の早期発見・治療のため新規の新生児スクリーニングの実施が世界的に求められ、多くの国や地域で実施されている。我が国においても実施する県が急速に増加しつつある。治療可能となった疾病について患者・家族会は早期発見治療に大きな期待を寄せている。

1 沖縄県における新生児オプショナルスクリーニングに向けての取り組み

このような背景により、新生児の新たなスクリーニングの沖縄県における実施体制構築が急務であった。本来このような事業は公的資金により実施されることが理想であるが、直ちに公的資金による運用は厳しい状況にあり、この難局を打開するため、沖縄県の5団体（沖縄県医師会、沖縄小児科学会、沖縄県小児科医会、沖縄産科婦人科学会、沖縄県産婦人科医会）が協働して、2022年に沖縄県知事並びに沖縄県議会議長へ陳情書を提出し、それを受けて沖縄県側より本事業の体制構築と実施が行われていること見据えて2024年度支援等を行うことが検討されにいたった。そこで、その実施団体として「一般社団法人沖縄こども先進医療協議会」（Okinawa Children's Advanced Clinical

Research Association、略称：O-CHART）が設立されることとなった。その役割として、新生児オプショナルスクリーニングの実施に加え、対象疾病の検査精度管理および診断治療と長期的なフォローアップ体制構築、早期診断と治療の方法改善に向けた研究などを行う。沖縄県における新生児オプショナルスクリーニング開始までの取り組みの詳細を表1に示す。

表1 新生児オプショナルスクリーニング実施に向けての沖縄県での取り組み

日 付	内 容
2021年9月28日	沖縄県産科婦人科学会会長に面談説明
2021年10月14日	沖縄県産婦人科医会理事に面談説明
2021年11月14日	沖縄県産科婦人科学会にて説明
2021年12月14日	沖縄県医師会理事会にて説明
2022年1月5日	沖縄県議会議員面談説明 沖縄県医師会、沖縄小児科学会、沖縄県小児科医会、沖縄産科婦人科学会、沖縄県産婦人科医会の合意にて陳情書の作成
2022年3月3日	沖縄県保健医療部地域保健課より全国知事会の提言書に対象疾患拡充のための財政措置を講じるよう追加提言を実施
2022年3月9日	沖縄県議会議長へ陳情書の手交 沖縄県議知事へ陳情書の提出
2022年11月29日	沖縄県保健医療部地域保健課母子保健班から現状報告 ・沖縄県の財政課に相談し、新生児拡大スクリーニング事業の実施体制を2023年7月までに確認した上で、2024年度予算案に本事業の財政支援をある程度（～50%）行うことを計上することを検討する ・国の事業として通達がある場合は県の事業として体制構築する
2022年12月13日	沖縄県医師会副会長に社団法人設立について面談説明
2022年12月27日	沖縄産科婦人科学会会長に社団法人設立について面談説明

日付	内容
2023年1月12日	沖縄県産婦人科医会会長・理事に社団法人設立について面談説明
2023年2月20日	沖縄県小児科医会会長に社団法人設立について面談説明
2023年4月3日	一般社団法人 沖縄こども先進医療協議会 (O-CHART) 登記設立
2023年4月20日	沖縄県産婦人科医会・沖縄産科婦人科学会理事会にて説明
2023年5月13日	「沖縄県の新生児マススクリーニング検査の精度管理と対象疾患のコホート研究」琉球大学にて倫理承認 (R5年4月-38)
2023年5月25日	沖縄県産婦人科医会新生児オプショナルスクリーニング実施説明会
2023年6月1日	新生児オプショナルスクリーニング開始

1) どうして新規の新生児スクリーニング検査が必要なのか

新規の新生児スクリーニング検査が必要である理由を簡潔にまとめると、a) 難治性疾患のうち、保険収載された治療可能な疾患が増えた、b) それら

の治療対象となる疾病のいくつかは、症状が出現する前に治療開始しないと有効な効果が得られにくい、c) 2020年10月から定期接種となったロタウイルスワクチンを接種すると悪化する免疫不全症があるなどである。

2 新生児オプショナルスクリーニングの実際

新生児オプショナルスクリーニング検査の実際の流れを図1に示す。現時点で沖縄県では、「希少疾患の医療と研究を推進する会」(Clinical & Research Association for Rare, Intractable Diseases、略称: CReARID、クレアリッド)の協力のもと、新生児オプショナルスクリーニングを進めている。実際の検査は乾燥ろ紙血を用いて実施される。ろ紙の使用方法を表2に示す。

O-CHARTにおいては、検査にて要精査となった児のその後の対応を迅速に実施する(図1)。

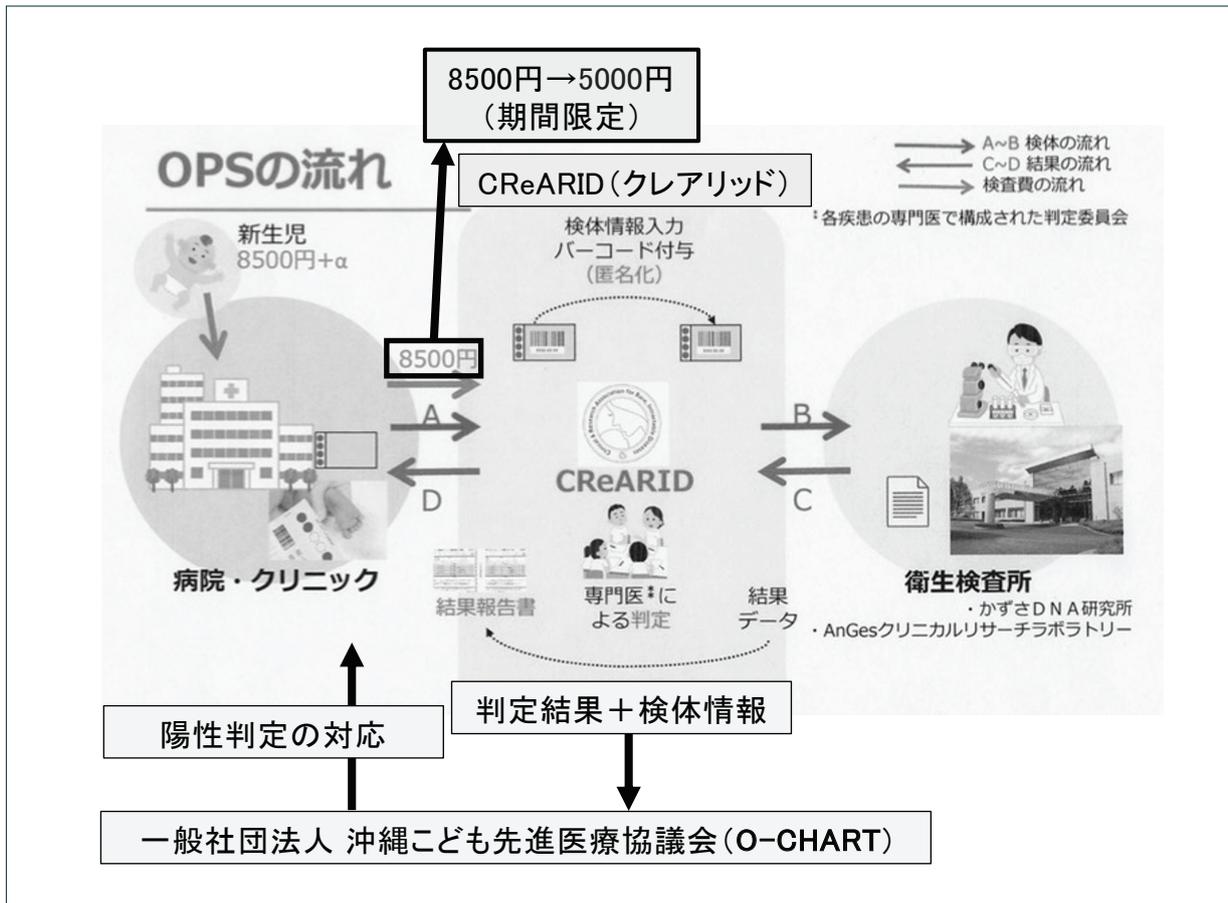


図1 新生児オプショナルスクリーニング検査の流れ

表2 新生児オプショナルスクリーニングにおけるろ紙の使用法

採血	<ul style="list-style-type: none"> ・クレアリッドが指定する専用ろ紙に採血を行う。 ・可能な限り4スポット全てに採血を行い、丸印を超えて、ろ紙裏面まで血液が十分に染みわたるようにする。
ろ紙の乾燥	<ul style="list-style-type: none"> ・採血後のろ紙は水平に置いて5時間以上よく乾燥させる。(注) 吊り下げて乾燥しない。
ろ紙の一時保管	<ul style="list-style-type: none"> ・クレアリッドに送付するまで以下のように保管する。 ろ紙がよく乾燥していることを確認し、1個ずつジッパーバックに密閉して保管する。 採血してから発送が24時間を超える場合には4℃(冷蔵)で保管し、生後7日以内に発送する。追跡可能なレターバック等で輸送する。 湿度はデータを左右するので、24時間以上となる場合は冷蔵保管する。

1) 開始準備・院内調整

仕様書に従って新生児オプショナルスクリーニング検査を実施することを確認する。仕様書の資料がクレアリッドにより準備されている。

2) 契約手続き

医療機関とクレアリッドの契約を締結する。契約書の雛形はクレアリッドにより準備されている。

3) オプショナルスクリーニング資材の納品

オプショナルスクリーニング資材一式がクレアリッドから納品される。

4) 担当者・連絡先登録

検体紛失等を防ぎ、円滑に検査を実施する目的のため、実施医療機関の担当者を登録する。

3 新生児オプショナルスクリーニングに含まれる疾患について

クリアリッドによる新生児オプショナルスクリーニングに含まれる疾患は、ムコ多糖症Ⅰ型、ムコ多糖症Ⅱ型、ムコ多糖症ⅣA型、ムコ多糖症Ⅵ型、ファブリー病(男児のみ)、ポンペ病、重症複合免疫不全症、副腎白質ジストロフィー(男児のみ)、脊髄性筋萎縮症の男児9疾患、女児7疾患である(表3)。

それぞれの疾患について、小児慢性特定疾病情報センター(<https://www.shouman.jp/>)⁽¹⁾の記載にもとづき以下に示す。ただし、治療と予後については、日進月歩であることに留意が必要であり、その点が新生児オプショナルスクリーニング検査を実施する意義である。

表3 新生児オプショナルスクリーニング検査対象疾患

対象疾患	スクリーニング検査法	頻度	治療法	課題
脊髄性筋萎縮症(SMA)	SMN1、SMN2遺伝子コピー数定量PCR	1/1万	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)	乳児型は最早期治療が不可欠 遅発型の治療適応判断に課題
重症複合免疫不全症(SCID)	TREC、KREC、定量PCR	1/5万	SCID:造血幹細胞移植(初感染前) B細胞系:Γ-グロブリン補充	
ファブリー病	ろ紙血酵素活性	1/7千	酵素補充、化学シャペロン	X連鎖性疾患 対象:男児のみ
ポンペ病	ろ紙血酵素活性	1/4-10万	酵素補充(乳児型では生後可及的早期に)	乳児型は最早期治療が不可欠 遅発型の治療適応判断に課題
ムコ多糖症Ⅰ型	ろ紙血酵素活性	1/10万	酵素補充、造血幹細胞移植	重症型の中枢神経障害の防止
ムコ多糖症Ⅱ型	ろ紙血酵素活性・ムコ多糖体測定	1/5万	酵素補充(髄腔内投与、BBB透過型)、造血幹細胞移植	重症型の中枢神経障害の防止
ムコ多糖症ⅣA型	ろ紙血酵素活性	1/50万	酵素補充、造血幹細胞移植	
ムコ多糖症Ⅵ型	ろ紙血酵素活性	極めて稀	酵素補充、造血幹細胞移植	
副腎白質ジストロフィー(ALD)	C26:0-LYISO-ホスファチジルコリン	1/2-3万	大脳型:造血幹細胞移植(発症後直ちに)	病型や治療開始時期の判断に課題 X連鎖性疾患 対象:男児のみ

1) ムコ多糖症 I 型

a) 概要・定義

グリコサミノグリカンのデルマトン硫酸 (DS) とヘパラン硫酸 (HS) の分解に必要なライソゾーム酵素である α -L-iduronidase の先天的欠損により発症する常染色体潜性遺伝性疾患である⁽²⁾。

b) 疫学

発症頻度は、約10万人に1人とされている。日本では、約70症例が報告されている。

c) 病因

発症時期、重症度から、3病型に分類されるが、それらの病型の境界は、明瞭ではない。

①ムコ多糖症 I 型H (Hurler病)

発症時期が最も早く、病態の進行も早い、最重症型である。生直後から、特徴的な粗な顔貌 (大きな頭、前額の突出、巨舌)、胸郭の変形、肝脾腫、広汎で体全体に広がる蒙古斑などを認める。乳児期には、精神発達遅滞、心臓弁膜症、さいヘルニア、ソケイヘルニア、騒音呼吸、反復性中耳炎、角膜混濁、関節可動域制限などが次第に明らかになる。乳幼児期は加成長を呈するが、3歳ごろから成長が鈍化し、低身長に転ずる。

②ムコ多糖症 I 型S (Scheie病)

発症時期が遅く病態の進行も緩徐である。特異的顔貌、角膜混濁、緑内障、閉塞性呼吸障害、心臓弁膜症、肝臓、脾臓の腫大、関節可動域性制限、臍ヘルニア、そけいヘルニアなどの全身症状が学童期以降に出現し加齢とともに進行するが、知的障害を伴わないのが特徴的である。

③ムコ多糖症 I 型H/S (Hurler-Scheie病)

ムコ多糖症 I 型H (Hurler病) とムコ多糖症 I 型S (Scheie病) のほぼ中間の臨床像を示す。

c) 症状

特異的顔貌、精神運動発達障害、神経学的退行、角膜混濁、緑内障、繰り返す中耳炎、難聴、骨形成不全、閉塞性呼吸障害、心臓弁膜症、肝臓、脾臓の腫大、関節可動域性制限、臍ヘルニア、そけいヘルニア、などの全身症状を呈する。進行性疾患で加齢とともに重症化する。乳児期、幼児期は、加成長を呈する症例が多いが、3～4歳以降は、成長速度は

低下し、低身長に転ずる。

d) 診断

ムコ多糖の過剰蓄積は、尿中ムコ多糖の定量で判定する。尿中ムコ多糖の分画から、病型をある程度予測できるが、最終的には、血液あるいは培養皮膚線維芽細胞などで酵素活性の低下を証明し確定診断とする。遺伝子診断は、診断を確定するのに必須ではないが重症度の予後判定や家族内の保因者診断や発症者の同胞の出生前診断には有用である。

①画像検査：全身骨X線で、Dysostosis Multiplex

という多彩な骨形成異常を認める。頭蓋骨肥厚、トルコ鞍拡大、腰椎卵円化、オール状肋骨、砲弾様指骨、中手骨近位端の先細り、大腿骨頭異形成などを認める。頭部MRIでは脳室拡大、血管周囲腔の空泡状変化が認められる。

②尿中ムコ多糖定量：尿中ウロン酸の排泄量が増加する。分画では、DSとHSの増加を認める。

③ α -L-iduronidaseの酵素活性定量：白血球、培養線維芽細胞などで活性低下が認められる。残存活性で重症度を区別することは困難である。

④ α -L-iduronidaseの遺伝子変異の同定：日本人では、遺伝子変異のホットスポットはない。ミスセンス変異、ナンセンス変異、欠失、スプライス変異、フレームシフトなど変異のパターンは多彩であり、100種類以上の変異が報告されている。

d) 治療

対症療法と原因治療がある。後者としては、酵素補充療法 (表4) と造血細胞移植がある。

e) 予後

病初期に発見し早期に治療を開始しえた症例では比較的予後がよい。

f) 成人期以降

酵素補充療法や造血細胞移植を行った症例でも、病気の進行を完全に止めることはできない。

2) ムコ多糖症 II 型

a) 概要・定義

グリコサミノグリカンのデルマトン硫酸 (DS) とヘパラン硫酸 (HS) の分解に必要なライソゾーム酵素である Iduronate-2-sulfatase の先天的欠損により発症するX連鎖潜性遺伝性疾患である。

表4 ライソゾーム病治療薬

疾患名	商品名	日本の認可
ファブリー病	ファブラザイム® リプレガル® ガラフォルド® (化学シャペロン)	2004年1月 2006年10月 2018年5月
ボンベ病	マイオザイム®	2007年4月
ムコ多糖症Ⅰ型	アウドラザイム®	2006年10月
ムコ多糖症Ⅱ型	エラプレース® イズカーゴ®髄液移行 ヒュンタラーゼ脳室内注射®	2007年10月 2021年3月 2021年4月
ムコ多糖症ⅣA型	ビミジム®	2014年12月
ムコ多糖症Ⅵ型	ナグラザイム®	2008年3月

b) 疫学

発症頻度は、約5万人に1人とされている。日本では、約200症例が報告されている。

c) 病因

①重症型：乳幼児期から発語の遅れなどの中枢神経症状に気づかれて来院するケースが多く、6～7歳をピークに発達の退行が始まり、徐々に進行してゆく。成長障害、骨関節症状、呼吸器症状なども進行する。従来は10歳代の死亡例が多かったが、酵素補充療法、造血幹細胞移植、対症療法の進歩などにより、生命予後は改善している。

②軽症型：幼児期の関節拘縮が初発症状であるケースが多く、知的には正常に発達するが、成長障害、骨関節症状、弁膜症、視力・聴力低下などの症状は徐々に進行して行く。やはり酵素補充療法などの進歩により、身体機能が維持され、QOLや生命予後は改善している。

③中間型：重症型と軽症型の間には様々な程度の症状を有する、いわゆる中間型の患者が存在する。

d) 症状

Hurler病と共通するムコ多糖症特有の症状・経過を示すが、全般的にHurler病より症状・所見は軽く、角膜混濁は原則としてみられない。

＜乳児期＞広範な蒙古斑・異所性蒙古斑、反復性の中耳炎、臍・鼠径ヘルニアが認められ、乳児期後半には身長、体重、頭囲が+2SDを越える例が多い。軽微な脊椎後弯、腰椎椎体の卵円化を認める例もある。

＜幼児期＞幼児期は過成長傾向を示す（3歳児Hunter病24例の平均身長98.0cm、体重20.1kg）。特徴的顔貌（頭囲拡大、側頭・前頭の膨隆、鞍鼻、大きく硬い鼻翼、厚い口唇、歯肉肥厚、歯列不整、厚く硬い耳介）、巨舌、アデノイド肥大、騒音呼吸、多毛、粗な皮膚を呈する。畝状の皮膚肥厚は本症に特徴的である。軽症型は精神運動発達は正常であるが、重症型は運動・発語の遅れ、行動異常を認める。呼吸器感染・中耳炎を反復し、伝音性難聴をきたす。手指拘縮（鷲手）、脊椎後弯、股・膝・肘・肩関節の拘縮が認められるようになる。肝腫大による腹部膨隆、僧帽弁・大動脈弁閉鎖不全も出現する。

＜学童～思春期＞成長は学童期以降鈍化し、小学校高学年でほぼ停止する。最終身長は110～130cmであるが、168cmの症例もある。知的発達は軽症型ではほぼ正常であるが、QOLの低下で学業・就労が困難な例もある。重症型では6～7歳をピークに退行を認める例が多く、思春期には呼吸障害、嚥下障害などが進行し、死亡例がある。

＜成人期＞重症型では脳障害が進行し死亡する例が多い。軽症型では知能は保たれているが、弁膜症、気道狭窄、難聴、視力障害（網膜色素変性）、関節拘縮などが進行してQOLが低下する。夜間BiPAPなどの補助呼吸が必要になる例もある。生命予後は軽症型でも大きな差がある。

e) 診断

ムコ多糖の過剰蓄積は、尿中ムコ多糖の定量で判定する。尿中ムコ多糖の分画から、病型をある程度

予測できるが、最終的には、血液あるいは培養皮膚線維芽細胞などで酵素活性の低下を証明し確定診断とする。遺伝子診断は、診断を確定するのに必須ではないが重症度の予後判定や家族内の保因者診断や発端者の同胞の出生前診断には有用である。

①画像検査：頭蓋骨肥厚、トルコ鞍拡大、腰椎卵円化、オール状肋骨、砲弾様指骨、大腿骨頭異形成などを認める。頭部MRIでは脳室拡大、血管周囲腔の空泡状変化が認められる。

②尿中ウロン酸（GAG）：DSとHSが多量に排泄される。排泄量は成長とともに減少する。

③I2S活性：白血球、培養線維芽細胞などで活性低下が認められる。残存活性で重症度を区別することは困難である。

④IDS遺伝子：本症の遺伝子変異は極めて多様である。隣接するpseudogeneとの相同組換えによって相互の逆位を生じる変異は多くの人種に比較的高頻度に見いだされる。

f) 治療

対症療法と原因治療がある。後者としては、酵素補充療法（表4）と造血細胞移植がある。

g) 予後

病初期に発見され、早期に治療を開始した症例では比較的予後がいい。

h) 成人期以降

酵素補充療法や造血細胞移植を行った症例でも、病気の進行を完全に止めることはできない。

3) ムコ多糖症IV型

a) 概要・定義

Morquio症候群（ムコ多糖症IV型）は、短胴性低身長、X脚、手関節弛緩、角膜混濁、弁膜症、尿中ケラタン硫酸（KS）・コンドロイチン硫酸（CS）の排泄増加を特徴とする常染色体劣性遺伝病である。本症はN-アセチルガラクトサミン-6-硫酸サルファターゼ（GALNS）の欠損を原因とするA型と、βガラクトシダーゼの欠損を原因とするB型に分類されるが、A型が大半を占める。GALNSの欠損によりKSとCSの分解が阻害され、骨や角膜などのライソゾームに蓄積する。

b) 疫学

発症率は出生約50万人（日本）に1人と報告されている。

c) 病因

ライソゾーム内でケラタン硫酸を分解するために必要なN-アセチルガラクトサミン-6-硫酸サルファターゼ（GALNS）またはβガラクトシダーゼの欠損が原因で、KSが過剰蓄積するために、全身骨が変形する。

d) 症状

以下の症状を認める。

①骨・関節障害：出生時には明らかな異常を認めないが、2～3歳までに短胴型小人症、鳩胸、下部肋骨の拡張、脊椎後弯（突背）、脊椎側弯、外反膝（X脚）、関節過伸展などが認められるようになる。レントゲンでは椎体扁平化、第2頸椎突起低形成、肋骨扁平化、股関節異常などが認められる。靭帯弛緩のために手首の力や握力が非常に弱く、着衣・整容・書字などに困難をきたす。動揺性歩行も特徴的である。歯突起低形成のために環軸椎脱臼・亜脱臼、頸髄圧迫を生じやすく、四肢麻痺にいたる例も多い。転倒や頸部の無理な伸展を契機に突然死する可能性もある。重症例では7～8歳頃に成長が停止し、平均最終身長は110～120cmである。

②気道障害：胸郭変形による拘束性肺障害、ムコ多糖の蓄積による閉塞性肺障害、気管軟化、巨舌、アデノイド・扁桃肥大、声帯肥厚などが認められる。睡眠時無呼吸、いびき、日中の傾眠傾向、呼吸音の増強、肺胞低換気、発声障害などをきたす。

③歯科的異常：歯は小さく、歯間が広く、エナメル質は菲薄で齲蝕を生じやすい。

④眼科的異常：角膜に微細な混濁を認める。

⑤聴力障害：軽度から中等度の混合性難聴を認める。

⑥循環器障害：心弁膜症を認める。

⑦知能：正常である。

e) 診断

ムコ多糖の過剰蓄積は、尿中ムコ多糖の定量で判定する。尿中ムコ多糖の分画から、病型をある程度予測できるが、最終的には、血液あるいは培養皮膚

線維芽細胞などで酵素活性の低下を証明し確定診断とする。遺伝子診断は、診断を確定するのに必須ではないが重症度の予後判定や家族内の保因者診断や発端者の同胞の出生前診断には有用である。

①画像診断：椎体の扁平化、第2頸椎歯突起低形成
②尿中ウロン酸（グリコサミノグリカン）：総量の増加は軽微なので、KSの増加を確認する。

③GALNS活性：白血球、線維芽細胞などにおけるGALNS活性の低下を証明する。

④遺伝子解析：GALNS遺伝子変異

f) 治療

IV型に対する酵素補充療法が2014年にわが国で承認された（表4）。造血細胞移植の報告がある⁽³⁾。

g) 予後

進行性で致死性の重篤な疾患である。

h) 成人期以降

進行性疾患のため成人期には特に重症化する。酵素補充療法も病態の進行を完全に阻止することはできない。

4) ムコ多糖症VI型

a) 概要・定義

N-アセチルガラクトサミン-4-スルファターゼ（アシルスルファターゼB）が先天的に欠損することに起因する常染色体潜性遺伝病である。本症の臨床所見は、成長障害、骨関節症状、心臓弁膜症、角膜混濁などを呈し、ムコ多糖症I型（ハーラー症候群）と類似しているが、知的障害は伴わない。身体所見、発症時期、症状の進行速度により重症型・中間型・軽症型に分類されるが、病型の境界は不鮮明で幅広いスペクトラムを示す。

b) 疫学

きわめてまれな疾患で現在確認されている日本人生存症例は10例以下である。

c) 病因

ライソゾーム内でデルマタン硫酸（DS）を分解するために必要なN-アセチルガラクトサミン-4-スルファターゼ（アシルスルファターゼB）の欠損が原因で、DSが過剰蓄積する。

d) 症状

身体所見は、ハーラー症候群と共通する症状・経

過を示すが、知的障害はみられない。

①骨・関節障害：頸椎軸不安定・亜脱臼による頸髄圧迫、手指の屈曲拘縮（鷲手）、脊椎後弯、股・膝・肘・肩関節の拘縮が認められる。

②気道障害：胸郭変形による拘束性肺障害、閉塞性肺障害、気管変形・狭小化、巨舌、アデノイド・扁桃肥大、声帯肥厚などが認められ、睡眠時無呼吸、いびき、日中の傾眠傾向、呼吸音の増強、肺胞低換気などをきたす。

③眼科的異常：進行性の角膜混濁、緑内障、網膜色素変性を認める。

④耳鼻科的異常：反復性の中耳炎を認め、軽度から中等度の混合性難聴を呈する。

⑤循環器障害：僧帽弁・大動脈弁を主とした閉鎖不全症、狭窄症などの心弁膜症を認める。

⑥神経症状：頭蓋骨底や椎骨変形による脊髄圧迫、水頭症、手根管症候群などを認める。知能は正常である。

⑦その他：乳児期からの広範な異所性蒙古斑、臍・鼠径ヘルニアを認める。腹部膨隆（肝脾腫大）、特徴的顔貌（頭囲拡大、側頭・前頭の膨隆、鞍鼻、大きく硬い鼻翼、厚い口唇、歯肉肥厚、歯列不整、厚く硬い耳介）が見られる。

e) 診断

ムコ多糖の過剰蓄積は、尿中ムコ多糖の定量で判定する。尿中ムコ多糖の分画から、病型をある程度予測できるが、最終的には、血液あるいは培養皮膚線維芽細胞などで酵素活性の低下を証明し確定診断とする。遺伝子診断は、診断を確定するのに必須ではないが重症度の予後判定や家族内の保因者診断や発端者同胞の出生前診断には有用である。

①画像検査：レントゲン画像において、弾丸様指骨、中手骨の先細り、椎体前面の楔状変形、椎体の扁平化、第2頸椎歯突起低形成、肋骨のオール上変形、大腿骨頭形成不全などの多発性異骨症（Dysostosis Multiplex）が認められる。頭部MRIでは、cribriform（ふるい状）あるいはhoneycomb-like（蜂の巣様）と呼ばれる血管周囲腔の拡大による陰影像が見られる。

②尿中ウロン酸（グリコサミノグリカン）：各年齢

における総排泄量の基準値に対して、増加を認める。分画ⅠはDSの異常排泄を認める。

③酵素活性：白血球、培養線維芽細胞などでARSB活性低下が認められる。

④遺伝子解析

f) 治療

対症療法と原因療法がある。後者としては、造血細胞移植と酵素補充療法（表4）がある。

g) 予後

進行性で致死性の重篤な疾患である。

h) 成人期以降

進行性疾患のため成人期にはかなり重症化する。酵素補充療法も病態の進行を完全に阻止することはできないので、適宜対症療法を実施する。

5) ファブリー病

a) 概要・定義

ファブリー病はライソゾームに存在する加水分解酵素の一つである α -ガラクトシダーゼ活性の低下により、その基質であるグロボトリアオシルセラミドが、血管内皮細胞、平滑筋細胞、汗腺、腎臓、心筋、自律神経節、角膜に蓄積し、腎障害、脳血管障害、虚血性心疾患、心筋症、皮膚病変、四肢末端痛、角膜混濁などを生じる。X染色体連鎖遺伝形式となり、ヘテロ結合体の女性も発症する。

b) 疫学

典型的なファブリー病の発症率は、欧米人で40000人に1人と推定されていたが、左室肥大や心筋症の中での心ファブリー病の頻度は3~4%とされ、透析患者のスクリーニングでは約1%、台湾での新生児スクリーニングでは約1300人に1人という報告もあり、ファブリー病全体の実際の頻度は10000人に1人くらいではないとも言われている。多くが、学童期までに発症する。

c) 病因

細胞内ライソゾームで機能する加水分解酵素の一つである α -ガラクトシダーゼ (α -Gal) の遺伝子変異により、酵素活性の低下を来し、その基質であるグロボトリアオシルセラミド (GL-3) がおもに蓄積して全身組織に障害を引き起こす。特に血管内皮細胞、平滑筋細胞、汗腺、腎臓、心筋、自律神

経節、角膜などで病変を呈する。

d) 症状

典型的なファブリー病では、幼児期以降もしくは学童期から生じる手足の痛み（四肢末端痛）や汗をかきにくいこと（低汗症や無汗症）、それによる体温の上昇を認める。その後、蛋白尿や被角血管腫、20代になると角膜混濁、腎障害、脳血管障害、心肥大を認めるようになる。この他、難聴、下痢などの消化器症状、精神症状を認める。学童期までの典型的な症状を呈さずに、成人期になり、心障害のみを認める心亜型や腎障害のみの腎亜型の遅発型がある。ヘテロ接合体である女性患者では、無症状から重篤な臓器障害を有する症例まで、臨床症状は多彩である。

e) 診断

臨床症状、臨床検査に基づいて行う。

①臨床症状：臨床症状が多様なため、3つに病型分類される。

- ・古典型：学童期までに四肢末端痛、発汗異常、被角血管腫で発症、20歳代より尿蛋白、角膜混濁を認め、30~40歳代より腎不全、脳血管障害、心肥大を呈する。
- ・遅発型：四肢末端痛、発汗異常や被角血管腫などの古典型に特徴的な症状を呈さず、成人になり、腎障害や心障害を認める。以前の心亜型や腎亜型は遅発型に含まれる。
- ・女性患者：ヘテロ接合体の女性患者では、無症状から重篤な臓器障害を呈する例まで症状は多彩である

②臨床検査

(a)血漿、または尿中にグロボトリアオシルセラミド (GL-3, Gb-3、別名セラミドトリヘキソシド (CTH)) か、グロボトリアオシルスフィンゴシン (lyso-Gb3) の蓄積を認める。

(b)白血球、または培養線維芽細胞中の α -ガラクトシダーゼA (α -galactosidase A; α -Gal A) の活性低下。

(c)腎生検による光学顕微鏡所見として糸球体上皮細胞の泡沫状変化、電子顕微鏡所見では基質の蓄積を示す糸球体上皮細胞内の同心円状の構造

物を認める。

(d)心生検では、光学顕微鏡所見での心筋細胞の空胞様変化、電子顕微鏡所見では腎臓と類似した同心円状の構造物を認める。

(e)学童期以降の眼科的診察で、本疾患に特徴的な渦状角膜混濁を認める。

(f)遺伝子解析で α -galactosidaseに遺伝子変異を認める。

疑診：上記臨床症状に加えて、a、c、d、eを認めれば強く疑う。

確定診断：bあるいはfを認める

f) 治療

酵素補充療法（表4）、シャペロン療法（表4）、対症療法がある。対症療法としては、四肢末端痛にカルバマゼピンが有効で、腎障害にはACE阻害薬やARB、腎不全には血液透析、心病変や脳血管病変に対しては抗不整脈薬、抗血小板療法などを用いる。新規治療法として、2018年3月に承認されたシャペロン療法があり、酵素に対する競合阻害作用を有する低分子化合物を作用させることにより、変異蛋白質の細胞内での安定性を高めることで、酵素活性を維持する働きを示す。遺伝子変異により有効な症例と効果の無い症例があること、また適応が16歳以上であることなどの制約はあるが、点滴による酵素補充療法とは異なり、内服薬であることが利点である。

g) 予後

ファブリー病男性患者の平均死亡年齢は48.5歳とされていたが、対症療法の進歩と酵素補充療法、シャペロン療法により、予後は劇的に改善するものと期待されている。

h) 成人期以降

学童期までに、初期の症状を呈することがほとんどであるが、診断に時間がかかり、多くは成人期に診断されているので、蛋白尿、心肥大、慢性下痢などを認める成人では、幼少期の手足の痛みや汗のかきにくさなどを問診することが大切である。酵素補充療法、シャペロン療法をはじめ、種々の治療により、自覚症状の軽減を認めるため、治療を受けるのみで精密検査の間隔が空いてしまい、微小脳血管障

害や不整脈を認めたり、腎機能障害が進行したりする例もあり、定期的な検査が重要である。

6) ポンペ病

a) 概要・定義

ライソゾームにおける酸性 α -グルコシダーゼの活性低下あるいは欠損により、主に筋細胞のライソゾーム内にグリコーゲンが蓄積して起こる進行性の筋疾患である。

b) 疫学

発生頻度は民族差がある。日本人では約10~20万人に1人と推定される。成人型患者の中に診断されていない症例が多く存在すると推測される。文献的には、1歳未満の発症は14%で、1歳以上17歳までの発症は24%、18歳以上の発症は62%と報告されている。

c) 病因

常染色体性潜性遺伝形式をとる。病初期は、グリコーゲンに満ちた小さなライソゾームが筋細胞質に認められるが、臨床的には無症状である。次第に、グリコーゲンを蓄積したライソゾームが膨張し、最終的に細胞質は大きな空胞で占められるようになり、ミトコンドリア等の細胞内小器官も自己食食され空胞内に取り込まれた状態になる。さらに進むと筋細胞は消失し、組織は脂肪変性を来す。ライソゾームにグリコーゲンが蓄積することと、ライソゾームの機能障害、自己食食の亢進が筋組織を破壊すると考えられている。

d) 症状

①乳児型：生後2か月頃哺乳力低下、筋力低下が出現し、フロッピーインファントとなる。心肥大、巨舌、肝腫大を認める。自然歴では、乳児型は18か月までに全例が死亡する。死因は心機能障害、呼吸障害である。

②遅発型（小児型・成人型）：小児型は生後6か月~幼児期に発症。筋力低下が徐々に進行する。2歳以降の発症例では、心肥大症状は伴わないことが多い。呼吸不全や呼吸器感染症で20~30歳代に死亡する。成人型は10歳以降に発症する。60歳代に気付かれる症例もある。骨格筋の障害が主で、心筋障害はまれである。遅発型の重症度には大変

幅がある。近位筋優位の筋力低下を来す。骨格筋の症状として、運動が下手である、脊柱側弯症、腰痛などが認められる。呼吸筋の障害のため、疲れやすい、息切れ、風邪をこじらせやすいなどに気付かれる。また、夜間睡眠中の低換気のため、朝起きた時の頭痛や日中の眠気などを訴える。軟口蓋の力が弱く鼻咽腔閉鎖不全となるため、鼻声になる。脳動脈瘤を起こしやすい

e) 診断

(1) 症状・臨床検査

- ・症状：近位筋優位の筋力低下を認める。鼻声や朝の頭痛を認める。乳児型では、乳児期早期にフロッピーインファントとなり、心肥大を認める。
- ・臨床検査：血液検査では、CKが上昇する（数百～数千IU/L）。AST、ALT、LDHも上昇する。乳児型では、心エコーで心筋の肥大を認める。小児型、成人型では、呼吸機能検査や睡眠時呼吸検査が有用である。筋生検にて筋組織のライソゾームにグリコーゲンの蓄積を認め、筋繊維の空胞変性を認める。成人型においては、時に典型的ではない。生化学的に筋組織中のグリコーゲン含量が増加している。

(2) 確定診断

筋組織あるいは培養皮膚線維芽細胞を用いて酸性 α -グルコシダーゼを測定し、活性欠損を証明することである。血液ろ紙でも測定が可能である。しかし、末梢血を材料とした場合は、中性のグルコシダーゼ活性が一緒に測定されてくるので、阻害剤を用いて測定する必要がある。

乳児型においては、急速に進行して死に至るため、早期に診断して治療しなければいけない。このことから、新生児マススクリーニングの必要性が高まっており、いくつかの研究やパイロットスタディが行われている。

f) 治療

酵素補充療法がある（表4）⁽⁴⁾。

g) 予後

乳児型では、無治療の場合は心不全等で1歳半までに死亡する。遅発型では、重症度は様々であるが、

呼吸不全や呼吸器感染症で死亡する。酵素補充療法により予後は改善できる。

h) 成人期以降

呼吸器感染症に注意を要する。気胸を発症することもある。

7) 重症複合免疫不全症

a) 概要

複合型免疫不全症（CID）はT細胞系、B細胞系の両者の機能不全により、細胞性免疫不全、液性免疫不全を合併した疾患の総称である。B細胞に異常がなくても、B細胞の成熟にヘルパーT細胞が必要なため、ヘルパーT細胞の障害は結果としてCIDを示す。CIDに含まれる疾患は多数あり、本稿ではその中で代表的な疾患であるX連鎖重症CIDについて記載する。

X連鎖重症CIDはX連鎖潜性遺伝の原発性複合免疫不全症である。1966年にRosenらが報告した3家系が最初の報告である。共通 γ 鎖の変異により、Tリンパ球、NK細胞数は欠損または著減し（ $<300/\mu\text{l}$ ）、B細胞数は正常である。主な症状は免疫学的な異常である。

b) 病因

*IL2RG*遺伝子（X染色体q13.1）の変異による共通 γ 鎖を介するシグナル伝達不全が病因である。共通 γ 鎖はIL-2のみでなくIL-4、IL-7、IL-9、IL-15及びIL-21の受容体のサブユニットに共通であるため、*IL2RG*変異によってこれらのサイトカインのシグナル伝達が障害される。その結果、B細胞の成熟、T細胞・NK細胞への分化、抗体産生能に障害をきたし、重篤な免疫不全状態となる。

c) 疫学

全てのSCIDが4万～7.5万人に1人の頻度で発生するが、X-SCIDは全SCIDの約半数を占め、SCIDの中で最も多い疾患である。

d) 臨床症状

適切な治療に抵抗性の慢性的な感染症、鷲口瘡、カンジダ皮膚炎、扁桃欠如、成長障害がX-SCID患者に全般的に見られる。また、難治性下痢症、肺炎（特にPneumocystis jirovecii肺炎）、敗血症、日和見感染症を発症することがある。Tリンパ球、NK細胞

数は欠損または著減し（T細胞数<300/ul）、B細胞数は正常である（T-B+NK-）。通常生後数か月以内に日和見感染を含む様々な重症感染症（化膿菌・ウイルス・真菌・Pneumocystis jirovecii・結核菌など）を発症し、根治的治療である造血幹細胞を行わなければ生後1年以内に死亡する。

e) 治療

免疫能を再構築しなければ致死的な疾患であるため、重症感染症を発症する前に造血幹細胞移植を行う必要がある⁽⁵⁾。移植前には逆隔離、免疫グロブリン補充、抗真菌剤、抗ウイルス剤の予防投与が必要である。1999年にフランスで遺伝子治療による治療成功例が報告された。しかし2002年、2005年に遺伝子治療後に白血病を発症した症例が複数報告され、ベクターなどの改良が進行中である。本邦では本疾患に対する遺伝子治療は行われていない。

8) 副腎白質ジストロフィー

a) 概要・定義

副腎白質ジストロフィー（ALD）は中枢神経の白質と副腎の障害を特徴とするX連鎖性の遺伝性疾患で、3～10歳で発症して大脳半球の広範な進行性脱髄と副腎機能不全を特徴とする小児大脳型や20歳以降に痙性歩行で発症するadrenomyeloneuropathy（AMN）、成人で性格変化、知能低下、精神症状で発症する成人大脳型に、副腎不全症状のみのタイプなど多彩な臨床型を有している。病因はXq28に存在するABCD1遺伝子異常による。しかしその病態についてはほとんど解明されておらず、多彩な臨床型も遺伝子変異とは相関が無く、脱髄の発症機序や極長鎖脂肪酸蓄積の病態への関与も未解明である。また大脳型の唯一の治療法は発症早期の造血細胞移植である。

b) 疫学

発症頻度は米国では出生男児21,000人に1人が患者、出生女児14,000人に1人が保因者との報告があり、国内でも2～3万人に1人程度の男性患者が存在すると考えられている。

c) 病因

病因はABCD1遺伝子異常による。

d) 症状

発症年齢と症状により、下記の病型に分類される。

- ①小児大脳型（CCALD）：3～10歳に視力や聴力の異常、行動異常や成績低下、歩行障害、けいれん等で発症し、症状の広がりから急速な進行を認め、数年で寝たきりの経過をとることが多い。
- ②思春期大脳型（AdolCALD）：発症年齢が11～21歳でCCALDと同様の症状を呈するが、やや緩徐に進行する傾向にある。
- ③AMN：思春期から成人以降で発症することが多く、痙性歩行を主症状とし、インポテンツ、尿失禁を伴う。
- ④成人大脳型（ACALD）：精神症状、行動異常、認知機能低下等で初発し、比較的急速な進行を呈する。
- ⑤小脳・脳幹型：小脳失調によるふらつき歩行が主症状で日本人に多い。
- ⑥アジソン型：2歳以降から成人期にかけて易疲労感、全身倦怠感、脱力感、筋力低下、体重減少、低血圧や、色素沈着で発症する。
- ⑦女性発症者：女性保因者でも20～50%で軽度なAMN類似の症状をきたすことが報告されている。

e) 診断

以下に示す各臨床型の診断ポイントをもとに、ALDを疑い、血中極長鎖脂肪酸を測定する。

- ①小児および思春期大脳型：途中から気づく斜視や、「見えにくそう」、「聞こえにくそう」な様子から眼科や耳鼻科を受診後に経過観察されている症例、学校等にて落ち着きのなさや行動異常、成績低下、書字やしゃべり方の異常からADHDや学習困難児として対応されている症例もみられる。いずれもけいれんの発症や症状の進行や広がりにより専門医等を受診して、脳MRI検査にてALDが疑われることが多い。それ以外にも年少児も含めた歩行障害やけいれんを初発症状として認める症例も散見される。好発年齢としては7歳を頂点に、多くは3歳から15歳くらいまでに発症する。
- ②AMN：つっぱったような歩行障害（痙性対麻痺）がゆっくりと現れ、排尿障害（尿が漏れる）、インポテンツなどの自律神経障害も加わる。腫瘍や

損傷とともに脊髄小脳変性症の鑑別としても重要である。

③成人大脳型:成人期以降に性格の変化、知能低下、精神病様症状などで発症するため、認知症や精神疾患の鑑別として重要である。

④アジソン型:2歳以降から成人期にかけて非特異的な症状である易疲労感、全身倦怠感、脱力感、筋力低下、体重減少、低血圧などで発症する。また食欲不振や悪心・嘔吐、下痢などの消化器症状、精神症状(無気力、不安、うつ)など様々な症状も訴える。鑑別として重要な症状である色素沈着は皮膚、肘や膝などの関節部、爪床、口腔内にみられる。

⑤女性保因者:一部の女性保因者では加齢に伴い、AMN類似の症状を来すことがある。

男性ALD患者では上記の臨床所見、大脳型では脳MRIに、血中極長鎖脂肪酸の増加を認めれば診断は確定的である。一方、女性保因者では極長鎖脂肪酸は増加する傾向にあるものの、その値にはかなりの幅があり、確定診断にはABCD1遺伝子変異の確認が必要である。

f) 治療

現在、大脳型ALDに対して唯一、有効な治療法は発症早期の造血細胞移植で、骨髄非破壊的前処置による低リスクの移植や、臍帯血による移植例も比較的良好的な治療成績を挙げている⁽⁶⁾。また適合する骨髄ドナーが見つからなかった大脳型症例に対して、正常ABCD1遺伝子を導入した自己造血細胞移植により症状の進行停止を認めている。男性患者では定期的な副腎機能検査を実施し、必要があれば副腎ホルモンを補充する。AMNおよび女性発症者の下肢の痙縮に対しては抗痙縮薬や適切な理学療法を早期に開始することにより、症状の軽減や進行の予防が期待される。直腸膀胱機能障害に対しても、泌尿器科医等に相談して早期の対応が重要である。

g) 予後

大脳型では無治療の場合、2年以内に嚥下障害、寝たきりになる症例が多いが、進行が緩やかな例もある。AMNでは一般に緩やかに進行するが、大脳型に移行して急速な悪化をきたす例が存在する。小

脳・脳幹型も大脳型に、アジソン型でもAMNや大脳型に進展することがあるので、注意を要する。

h) 成人期以降

ALD患者では半数以上は成人期以降に発症する。小児期に発症前診断された患者では、現時点では病型予測は不可能であり、成人期以降もMRI検査や副腎機能評価、神経内科などでの定期的なフォローアップが重要である。

9) 脊髄性筋萎縮症

a) 概念・定義

脊髄性筋萎縮症(SMA)は、脊髄の前角細胞の変性による筋萎縮と進行性筋力低下を特徴とする下位運動ニューロン病である。上位運動ニューロン徴候は伴わない。体幹、四肢の近位部優位の筋力低下、筋萎縮を示す。発症年齢、臨床経過に基づき、0型、I型、II型、III型、IV型に分類される。I、II型の95%にSMN遺伝子欠失が認められ、III型の約半数、IV型の1~2割においてSMN遺伝子変異を認める。

b) 疫学

諸外国の調査では、発症は出生10,000につき1人、保因者頻度は50~90人に1人とされている。我が国では、乳児期~小児期に発症するSMAは10万人あたり1~2人と考えられ、推定患者数は約1,000人前後との結果が得られている。

c) 病因

第5染色体の5q13上にあるSMN1(survival motor neuron)遺伝子の変異(主に欠失)によって、脊髄前角運動神経細胞が変性し細胞死を起こしていく。常染色体潜性遺伝疾患である。

重症度はSMN2遺伝子のコピー数におおまかに依存する。SMN2遺伝子は隣にあるSMN1遺伝子と塩基配列が同じで、1塩基変異によりエクソン7がスプライスされ、正常な蛋白を作れない状態になっているが、10%程度は正常な蛋白(完全長SMN蛋白)が発現している。この正常蛋白のコピー数が多ければ症状は緩徐になる。I型はコピー数が2~3。II型は3、III・IV型はそれ以上のコピー数となる。

d) 症状(表5)

0型:胎児型

生まれた時から動けない、稀である。

I型：重症型、急性乳児型、ウェルドニッヒ・ホフマン病

発症は出生直後から生後6か月まで。フロッピーインファントの状態を呈する。肋間筋に対して横隔膜の筋力が維持されているため吸気時に腹部が膨らみ胸部が陥凹する奇異呼吸を示す。定頸の獲得がなく、支えなしに座ることができず、哺乳困難、嚥下困難、誤嚥、呼吸不全を伴う。舌の線維束性収縮がみられる。深部腱反射は消失、上肢の末梢神経の障害によって、手の尺側偏位と手首が柔らかく屈曲する形のwrist dropが認められる。人工呼吸管理を行わない場合、死亡年齢は平均6～9か月である。

II型：中間型、慢性乳児型、デュボビッツ病

発症は1歳6か月まで。支えなしの起立、歩行ができず、座位保持が可能である。舌の線維束性収縮、手指の振戦がみられる。腱反射の減弱または消失。次第に側彎が著明になる。II型のうち、より重症な症例は呼吸器感染に伴って、呼吸不全を示すことがある。

III型：軽症型、慢性型、クーゲルベルグ-ウェランダー病

発症は1歳6か月以降。自立歩行を獲得するが、次第に転びやすい、歩けない、立てないという症状がでてくる。後に、上肢の挙上も困難になる。

IV型：成人期以降の発症のSMAをIV型とする

小児期発症のI、II、III型と同様のSMN遺伝子変異によるSMAもある。一方、孤発性で成人から老年にかけて発症し、緩徐進行性で、上肢遠位に始まる筋萎縮、筋力低下、筋線維束性収縮、腱反射低下を示す場合もある。これらの症状は徐々に全身に拡がり、運動機能が低下する。また、四肢の近位筋、特に肩甲帯の筋萎縮で初発する場合もある。SMAにおいては、それぞれの型の中でも臨床的重症度は多様である。

e) 治療

近年、疾患特異的治療が開発され保健診療として施行可能である(表6)⁽⁷⁾。早期診断、早期治療が重要である。ヌシネルセン(スピラザ®)はアンチセンスオリゴという小さなRNAで核酸医薬品である。SMN2遺伝子でスキップされたエクソン7を復活させ、完全長SMN蛋白を増加させる。投与

表5 脊髄性筋萎縮症の病型

病型	発症時期	症状	平均寿命
0型	胎児期	寝たきり 人工呼吸管理	6か月未満
I型 ウェルドニッヒ-ホフマン病	0～6か月	独座不能 人工呼吸管理	2歳未満
II型 デュボビッツ病	7～18か月	独座	2歳以上、
III型 クーゲルベルグ-ウェランダー病	18か月以降	独歩	生命的予後良好
IV型	成人期以降	緩徐進行	生命的予後良好

表6 本邦において承認されている脊髄性筋萎縮症治療薬

一般名	ヌシネルセン	オナセムノゲン アベバルボベク	リスジブラム
品名	スピラザ	ゾルゲンスマ	エプリスデイ
作用機序	スプライシング修飾 【核酸医薬】	遺伝子導入* 【遺伝子治療】	スプライシング修飾 【低分子】
投与形態	注射(年4回)	注射(単回)	経口
日本での承認	2017年7月	2020年3月	2021年6月

* アデノ随伴ウイルス9型(AAV9)による

方法は髄注で、一生涯投与する。オナセムノゲンアベパルボベック（ゾルゲンスマ[®]）は遺伝子治療薬で正常なSMN蛋白を発現する遺伝子を組み込んだアデノ随伴ウイルス9（AAV9）ベクターを静注にて生涯に1回のみ投与し、脊髄前角細胞に正常な遺伝子を導入し運動神経機能を回復させる。2歳までに投与する必要がある。リスジプラム（エブリスディ[®]）は経口薬で低分子化合物である。SMA患者のSMN2遺伝子で起きるエクソン7のスキッピングを正常化し、完全長SMN蛋白を増加させる。生後2か月以降の治療が認められている。

f) 予後

自然歴では、I型は1歳までに呼吸筋の筋力低下による呼吸不全の症状をきたす。人工呼吸器の管理を行わない状態では、ほとんどの場合2歳までに死亡する。II型は呼吸器感染、無気肺を繰り返す例もあり、その際の呼吸不全が予後を左右する。III型、IV型は生命的な予後は良好である。

疾患特異的治療の早期導入により、予後の改善が期待される⁽⁷⁾。

おわりに

本稿では、沖縄県における新生児オプショナルスクリーニング検査開始までの経緯につき述べ、対象となる疾病につき解説した。皆様のご理解が深まり、本事業への一層のご協力をいただけたら幸甚である。

参考文献

- 1) 小児慢性特定疾病情報センター (<https://www.shouman.jp/>)
- 2) 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業ライソゾーム病に関する調査研究班編集「ライソゾーム病・ペルオキシソーム病診断の手引き」診断と治療社 (2015)
- 3) Chinen Y, Higa T, Tomatsu S, Suzuki Y, Orii T, Hyakuna N. Long-term therapeutic efficacy of allogenic bone marrow transplantation in a patient with mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab Rep.* 2014; 1 :31-41.
- 4) Chien YH, Hwu WL, Lee NC. Newborn screening: Taiwanese experience. *Ann Transl Med.* 2019; 7 :281.
- 5) Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Nishimura A, Yanagimachi M, Ishimura M, Sato M, Shigemura T, Kato M, Sasahara Y, Iguchi A, Koike T, Takahashi Y, Kajiwara M, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T. Hematopoietic Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency Patients: a Japanese Retrospective Study. *J Clin Immunol.* 2021;41:1865-1877.
- 6) Mahmood A, Raymond GV, Dubey P, Peters C, Moser HW. Survival analysis of haematopoietic cell transplantation for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: a comparison study. *Lancet Neurol.* 2007; 6 :687-92.
- 7) Sumner CJ, Crawford TO. Two breakthrough gene-targeted treatments for spinal muscular atrophy: challenges remain. *J Clin Invest.* 2018;128:3219-3227.