

当研究班の研究課題として、1) 新生児スクリーニングの組織、2) 新しいスクリーニング法の開発の研究、3) 代謝異常スクリーニングの精度管理の研究の3つの柱を設定し、協同研究を始めた。以下各項毎に報告する。

1. 新生児スクリーニングの組織

現在全国で、新生児の90%位が代謝異常等のスクリーニングテストをうけているが、普及に伴って、いくつかの問題が出てきている。今年度の最も重要なものとして、森山・五味淵・皆川らから指摘されたのが、再採血要求が出され、応じられていない新生児の存在である。班会議の折にもこの点が深刻な問題として論じられ、全国のスクリーニング検査施設の技術者からも、この点についての危惧の念が強く表されている。第一回の検査で、陽性乃至疑陽性となり、産科医に、第二回の採血を要望しても、当該新生児の母が、里帰り分娩その他の理由で、出産時の住所にいない時には、その医師が再採血を行うことは出来ない。この場合、しばしば行政当局に、該当事者への連絡が要求されるが、その結果に関しては、第一回の採血を行った医師にも知らされず、ましてや第一回の検査を行ったスクリーニング検査施設にも知らされない。

陽性あるいは疑陽性で、再採血を要請された例の中には、真の患者が含まれている可能性が多いのであり、これらの例が、再検査されずに居るということは、患者の発見もれという最悪の事態につながるわけである。今後再採血要求された例は、住居が移動しても、何処でも、必ず再採血が受けられる様に、行政側での対策が樹立される必要があると思われる。

次に、まだ約9.5%の新生児は、この検査を受けていないことに対する対策が重要である。このために、日本母性保護協会は、各支部・各会員への啓蒙を行っているが、助産所分娩の場合、採血が行われない例が多く、この対応が考えられなければならない。また低所得者層に対しては、採血料・指導料・文書料などの必要費用を、行政側で負担することが必要ではなからうか。52年に全国スクリーニングが始められて以来、53年が79.4%、54年が91.5%の新生児が検査を受けたということは、関係者の努力の結果であり、高く評価すべきことであるが、更にこれを100%にするための努力が払われるべきであろう。

2. 新しいスクリーニング法の開発

1) 新生児濾紙上血液を用うる方法

成瀬及びその協力者は、新生児マス・スクリーニングへの酵素免疫法(EIAと略)の導入の研究を行った。クレチン症のスクリーニングの発展に伴い、新生児スクリーニングにラジオイムノアッセイ(RIA)が導入された。今後も、RIAによる検査が増加する可能性もある。しかしマス・スクリーニングに於ては、ラジオアイソトープの使用は、種々の困難を伴うので、放射性物質を使用しない方法の導

入が必要とされる。このため、E I A の導入の可能性が研究され、その第一歩として、濾紙上血液中の T S H の測定法が確立された。T S H と β -ガラクトシターゼの複合体（コンジュゲート）をつくり、これを用いて、3mm ディスク 2 枚を材料として、T S H を測定する。既にこの方法により、多数の新生児検体が検査された。この結果は、R I A によるものとよい相関があり、再現性もよいことが証明された。更に E I A の試薬は長期間安定であることも確認されたので、マス・スクリーニングの試薬として充分使用可能である。現在他の施設において追試が行なわれており、近い将来追試結果が明らかにされるものと思われる。E I A によるスクリーニング法の確立は、今迄も世界各国で研究されてはいても、全く成功しなかったものである。この研究は今後の国外の新生児スクリーニングの発展にも大いに寄与しうものと思われる。

入江とその協力者らは、3mm ディスク 1 枚中の 17-ヒドロキシprogステロンを測定する R I A 法を確立し、先天性副腎皮質過形成（21-水酸化酵素欠損症）の早期発見のためのスクリーニングを行った。この疾患の中の塩類喪失型では、早期に死亡することが知られており、早期発見早期治療が必要である。また、単純男性型でも、男性の場合には、必ずしも臨床的な発見は容易でなく、スクリーニングを行うことが有用であると言われている。塩類喪失型は、早く発症するものもあり、新生児スクリーニングでは遅すぎるという意見もあるが、これはガラクトース血症・メイプルシロップ尿症のスクリーニングについて、ごく初期に、我々が直面した批判と同じ趣旨である。臨床的に気づかれず、スクリーニングにより初めて発見され、しかも治療が可能な例が存在する以上、スクリーニングの対象として考えられるべきであろう。今後、試験的な地域スクリーニングにより、行政的に取り上げるべきであるか否かについての検討が必要である。

北川とその協力者らは、尿素サイクル代謝異常症のマス・スクリーニング法の検討を開始した。これらの疾患は、早期死亡も少なくなく、知能障害その他の障害をもたらすため、早期発見・早期治療が必要であると言われている。Guthrie らにより、高アルギニン血症、高オルニチン血症、高シトルリン血症、アルギニンコハク酸尿症が発見可能な方法が発表されたので、この方法の追試を行った。既に発見されたアルギニンコハク酸尿症、シトルリン血症の患者の血液、あるいは新生児血液を用いて、この方法の妥当性を検討し、一部に技術的問題も残るが、充分使用可能な方法であると認めており、今後引き続き検討を予定している。上記 4 疾患の発生頻度は、「極めて稀な疾患」ではないと推定され、スクリーニング方法が確立されれば、社会的な価値は大である。既に他の 3 機関でも、同様な方法の研究が着手されており、今後の発展が期待される。

松田とその協力者らは、濾紙上血液を用いて、抗甲状腺抗体を測定する方法を確立した。妊婦に抗甲状腺抗体が存在すると、それが胎児に移行し、胎児の甲状腺発育を阻害し、甲状腺機能異常症をひきおこす可能性がある。そこで、濾紙上血液を用いて、抗甲状腺抗体を測定し、陽性者において、患児と共に母親も詳しく検査することにより、母子の甲状腺異常を発見するための研究を行った。

今年度は1853検体を分析し、母親で、5名の甲状腺機能亢進症、1名の機能低下症などを発見し、また児では、一過性高TSH血症2名と、甲状腺機能亢進症1名を発見した。新生児血液の検査により、母体の異常を発見しうるものであり、また母親からの抗甲状腺抗体の侵入が、子にどのような影響を与えるかを知るための重要な研究であり、今後広く実用化される可能性があるのである。

多田とその協力者は、悪性高フェニールアラニン血症といわれる、デヒドロプテリジン還元酵素欠損症の発見のために、濾紙上血液を用いる方法を研究した。この疾患は、出来るだけ早期に治療を開始する必要があるのでPKUあるいは他の高フェニールアラニン血症との早期鑑別が必要である。この鑑別のためには、デヒドロプテリジン還元酵素の活性測定が必要であるが、今迄は肝のバイオプシーが必要とされていた。多田らは、これを赤血球で、しかも乾燥血液を用いての測定を可能とした。しかも、濾紙検体を10日間30℃に放置しても、この酵素活性は低下しないことも確かめられたので、検体の郵送による検査が可能であることが確かめられた。この測定法が完成すれば、高フェニールアラニン血の状態の検体を郵送し、本疾患の有無の判定が可能になるので、新生児スクリーニングの有力な武器となるであろう。

大浦とその協力者は、ガラクトース血症のスクリーニングのために、濾紙上血液を用いて、ガラクトース血症の3つの型を鑑別する方法を開発した。ガラクトース血症のスクリーニングに関しては、現在ポイトラー法の他に、ペイゲン法或いは藤村法が使用されており、そのために、gal-1-Pウリジルトランスフェラーゼ欠損症（以下トランスフェラーゼ型と略）、ガラクトキナーゼ欠損症（キナーゼ型と略）、UDPガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症（以下エピメラーゼ型）の3種が発見される様になった。これらの3型の鑑別は、治療にも関係する重要な事項である。大浦らは、薄層クロマトグラフと、蛍光クロマトキナーを用いて、この3型の鑑別を可能にした。やはり、郵送された濾紙検体で判定可能なので、今後ガラクトースの増加した検体を見出した時に、すぐこの方法による鑑別を依頼しうるものであり、現行のスクリーニングにより大きな貢献をすと思われる。

川村とその協力者も、濾紙上血液を用いて、ガラクトース血症のエピメラーゼ型を鑑別する方法を研究した。エピメラーゼ型の場合にUDPグルコースが増加するので、UDPグルコース脱水素酵素を用いて、これを定量する方法である。蛍光測定であり、感度もよい。蛍光分光計があれば、何処でも測定が可能である。ガラクトース血症を疑われる検体について、有効な手段となりうると思われる。

高坂とその協力者は、グルコース-6-P脱水素酵素欠損症（G6PD欠損症と略）のスクリーニング法を考案した。ポイトラー法と同じ様なスポットテストで、約2,000人の新生児につき実施して、5例の活性低下例（正常の18～50%）を発見している。活性が正常の2%以下の例では、溶血性貧血をおこす。また活性低下症では、薬物により貧血を生ずることもあり、スクリーニングの対象となりうる可能性がある。また今迄、このG6PD欠損症も、ポイトラーで陽性に出るので、ポイトラー反応を行う折に注意すべきであると言われていたが、活性が2%以下のG6PD欠損

患者でも、ポイトラー法では見出されないことを確認した。

2) 新生児期以外の血液濾紙を用いた方法

有馬とその協力者は、既に濾紙上血液中のセルロプラスミンを測定する方法を発表し、ウィルソン氏病のスクリーニングに使用する可能性を示唆しているが、新生児血では、必ずしも、患者と正常者の鑑別が確実ではない。そこで3~4ヶ月児、1.5歳児、3歳児の3つの時期の対象約4,800名から濾紙血液をとり、また約2,300名から、ヘマトクリット管に採血し、セルロプラスミンを測定した。疑陽性者は、濾紙血を用うる方法で、3~4ヶ月児で3.45%、ヘマトクリット管を用いた場合、3~4ヶ月児で、0.8%の率であり、成長に伴い疑陽性率は低下することを見出した。この数字から、生後3~4ヶ月あるいはそれ以上の血液を用い、ウィルソン氏病のスクリーニングが可能であると判断した。乳児健診に来た1,460名の母親にアンケートをとり、96%がこのテストを希望したとのことである。今後何らかの疾患のスクリーニングと併せ、乳児期採血によるスクリーニングが考えられるのではないか。何のスクリーニングと組み合わせるか、今後の重要な検討課題である。

鈴木とその協力者は、複合糖脂質代謝異常のスクリーニングに、濾紙上血液を用うる方法を開発した。彼等はリソゾーム酵素を測定し、多数のリポドージス、糖尿病、ムコ多糖異常症などを発見しているが、今回これらの疾患の早期発見のために、濾紙上血液を用うる方法を開発し、リソゾーム酵素の中7種の活性を測定可能とした。これらの疾患は、まだ治療法がないために、行政的スクリーニングとして行うことは不適當だが、ハイリスク・スクリーニングとしては有用であろう。

3) その他の方法

有機酸代謝異常は、近年少しずつその種類が増加しつつあり、発生頻度も、アメリカの資料によると、新生児1万名に1名程度と言われており、治療も可能である。現在世界各国で、この疾患の早期発見・早期治療の対策の樹立のための研究が行なわれている。山下とその協力者は、まずわが国で診断の確立した有機酸代謝異常の現状を知るため、全国的なアンケート調査を行い、33症例の資料をアツめた。次にこれらの症状の臨床所見を分析し、まずどのような症状があった時に、有機酸代謝異常を疑うかについてのデータの整理を行った。意識障害、嘔吐、筋緊張低下、代謝性アシドーシス、デニトロフェノールヒドラジン反応陽性などの所見が重要であるという。これは、今後有機酸代謝異常スクリーニングを行う折の基礎資料として重要である。

松本とその協力者らは、これらのハイリスク患者の尿を用い、ガスクロマトー質量分析計-コンピューターシステム(GC-MS-COMと略)により、有機酸測定を行い、有機酸代謝異常スクリーニングを行った。ハイリスク・スクリーニングとして、44例の有機酸代謝異常症を発見し、さらにチロジン血症の亜型と考えられる3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸CoA合成酵素欠損症という世界で初めての例も発見した。MS-GC-COMによるこれらのデータは、今後有機酸代謝異常スクリーニングを確立する上に重要な資料であろう。

数内とその協力者は、高脂血症のスクリーニングの研究を行っている。動脈硬化を防ぐためには、小児期から高コレステロール血症を発見し、適当な治療・管理が必要とされている。この為に、高脂血症を出来るだけ早く発見することを目標に、臍帯血と新生児血を用いて、高脂血症の発見法の研究を行っている。臍帯血でも、家族性高コレステロール血症が発見可能であり、今後スクリーニングの為に、どの検体が望ましいか、スクリーニング法は何かなどの研究が望まれる。

荒島とその協力者は、尿によりウィルソン氏病のスクリーニングを行うための研究を開始した。ウィルソン氏病では、尿中に銅排泄が増加するので、尿中の銅測定法を研究した。発症前のウィルソン氏病患儿では、215ppb で一般児は、2.8~23.1ppb で、尿によるスクリーニングの可能性が認められている。尿によるスクリーニングの採用について考えることも、今後の1つの重要課題であろう。

青木とその協力者は、ヒスチジン血症の生化学的診断法の検討を行い、皮膚角化層から抽出したヒスチジンとウロカン酸を薄層クロマトで展開し、両者の比を求めることにより、皮膚ヒスチダーゼ活性を推定しうることを見出した。また尿を用い、イミタゾール酢酸と乳酸とヒスチジンが、正常の10倍以上に多量に排泄されることを見出した。これらの方法はスクリーニングで多数発見されるヒスチジン血症を疑われる例の検査に有効な方法であろう。

和田とその協力者らは、低出生体重児について、採血時期をどうするかという問題についての研究を行った。未熟児、低体重児について、何時・何回採血するかが、現実に大きな問題になっている。和田らは、まず出生時体重を、1,500g 以下のものと、1,500~2,500g のものと2群に分け、血中アミノ酸値の変動を詳しく分析し、ミルク負荷の影響はそれ程重大でないことを見出した。ただチロジンのみは1,500g 以下の群で、高値を示しやすいことを見出し、少なくとも新生児期と、2ヶ月頃の2回の採血が必要としている。他のアミノ酸については、当面はまず生後5~7日で採血し、充分哺乳が可能になった時期にもう1度採血が望ましいものと思われる。

3. 精度管理について

成瀬及び大浦は、日本公衆衛生協会と協力し、代謝異常スクリーニングの精度管理を行っている。外部標準検体を用いた、全国の代謝異常スクリーニングセンターの、検査技術の精度管理の結果では、現在53のスクリーニングセンターの中、1~2を除いては、軽度の異常検体を見逃すこともなく、その技術水準は極めて高いことが証明されている。

精度管理の一部として、全国のスクリーニングセンターからの、詳しい検査を依頼する検体が、成瀬・大浦宛に送付されており、アミノ酸の正確な定量、ウロカン酸の分析、糖の分析なども行なわれている。更に本年度より、肝フェニールアラニン水酸化酵素活性を測定するために、重水素フェニールアラニンを投与し、フェニールアラニン・チロジンの代謝回転を測定する方法も実施可能となった。尚、未加熱の3mm ディスク中のアミノ酸を測定するための乳酸菌法の改良も行われた。これらの精

度管理は、今後のわが国のスクリーニング水準の向上のために、極めて重要であり、そのためには、精度管理についての研究の推進が大切である。

産婦人科側から見た先天代謝異常症、 先天性甲状腺機能低下症の スクリーニングの実施状況と問題点

東芝中央病院 森山 豊
社団法人日本母性保護医協会 黒島 淳子
五味淑政人
住吉 好雄
皆川 進

昭和54年1月より12月までのガスリー法等及びクレチン症のスクリーニングの実施状況患児数、助産所分娩の採血について全国47支部について調査し問題点について検討した。

1. 検査実施件数

昭和54年1月より12月までの検査実施件数は、1,445,488人の新生児について実施している（表1参照）。

2. 検査実施率

昭和53年の全国平均の79.4%より向上し、最高は熊本の112.9%、最低は奈良の63.4%で昭和54年の全国平均実施率は91.5%である。

3. 患児数

ヒスチジン血症が201名と最も多く、フェニールケトン尿症26名、ガラクトース血症12名、ホモシスチン尿症7名、メープルシロップ尿症、高メチオニン血症各1名、クレチン症16名の計264名が発見されている（表2参照）。

4. 助産所分娩の採血

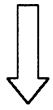
採血実施支部は計24支部であった（表3参照）。

5. クレチン症スクリーニング

昭和55年7月現在、実施36支部、10月からの予定4支部、未定7支部で、測定方法についてはTSHのみ28支部と最も多く、検査センターは、ガスリー法と同所23支部、異所17支部であった（表4参



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



当研究班の研究課題として,1)新生児スクリーニングの組織 2)新しいスクリーニング法の開発の研究,3)代謝異常スクリーニングの精度管理の研究の3つの柱を設定し,協同研究を始めた。

以下各項毎に報告する。