

今年度も、当研究班では、新生児スクリーニングの新しい方法の開発、現行のスクリーニング法の改良、新生児スクリーニングをめぐる体制の整備、あるいはスクリーニング実施に伴う諸問題の分析などの研究を行った。

まず成瀬とその協同研究者らは、酵素免疫測定法（EIA）による新生児スクリーニングの確立のための研究を行っている。クレチン症を始め、いくつかの疾患のマス・スクリーニングにRIA が用いられているが、今後の新生児スクリーニングの普及確立のためには放射能物質を用いない方法の開発が必要であり、そのためEIAの導入を目指したのである。まず浠紙血中のTSHを測定する方法については、現在市販されているTSH測定のためのRIA試薬よりも、より感度のよいものが作られた。大阪府衛生研究所（所長国田信治）、札幌衛生研究所（所長高杉信男）の新生児スクリーニング施設においても、この試薬を用いた研究が行われ、約10万名の新生児が検査をうけ、17人のクレチン症患者が発見されており、各施設における再現性も極めて良好であり、充分現実的な使用が可能であることが証明された。浠紙血中のT4を測定するEIA法も報告され、同一検体中のTSH・T4の両者を測定する方法も報告されていたが、ただT4測定に関しては、RIAでは3mmディスク1枚で測定可能だが、EIAでは、3mmディスク2枚を必要としていた。今年度の研究では、EIAを用いても3mmディスク1枚でT4の測定が可能であるとのことである。さらに彼等は、後述の先天性副腎皮質過形成症のマス・スクリーニングのためのEIAの開発を行い成功している。

先天性副腎皮質過形成症は、頻度も稀ではなく、早期発見早期治療が必要であり、治療効果も良好であり、マス・スクリーニングの対象となりうる疾患である。入江及びその協力者らは、静岡県西部地区の新生児約2万名に関し、RIA法により浠紙血中の17-ヒドロキシprogesterone（170 HPと略）を測定し、2例の食塩喪失型を発見した。その1例は、女性であったが、男性化のため、法的に男性にされていた例で、早期発見により将来の混乱が未然に防ぎ得た。現在迄のRIA法は、³Hを用いかなり技術的な困難さを伴ったが、今年度は¹²⁵Iを用いる方法の開発が行われ、より容易な方法が報告された。この研究により、本症の発生頻度が予想よりも多い可能性が示唆され、またスクリーニングの有効性も実証されたと思われる。

先述の如く、成瀬とその協同研究者らにより、170 HPを測定するEIAが開発され、3mmディスク1枚で測定が可能となっている。本症に関しては、早期死亡その他の障害の防止のため、現行の新生児プログラムに追加する必要があるという意見が世界各国でも多いのであり、わが国でも今後の集中的な研究が重要である。

新生児スクリーニングのプログラムに追加される可能性がつよいもう1つの疾患が、尿素サイクル代謝異常症である。この疾患のスクリーニング法に関しては、3名の協力者により研究されている。まず北川とその協同研究者らは、枯草菌変異株を用い、高アルギニン血症、高シトルリン血症、高オルニチン血症、アルギノコハク酸尿症の4種の疾患を発見しうる方法の研究を続行している。この方法は、Guthrie、Naylorらにより開発されたものであるが、種々改良すべき点が残っており、北川らは、8万人の新生児検体について、本法の実用化のための検討を行った。Cit、Orn、Angのアミノ酸

が10mg/dl以上の場合、あるいはASA Lyaseの欠損症の場合には、現法でもよいが、より軽度のものを発見するためには、培養条件についての検討が必要とされている。

青木とその協同研究者は、アメリカのOrfanosの方法を改良した方法で、汙紙血中のアルギニンを測定する研究を行った。また山下とその協同研究者らは、アメリカのShihらの方法を改良し、汙紙血中のアルギニンを測定する簡便な方法を開発し、スクリーニング方法の基礎的検討を行っている。いずれの方法もスクリーニングに応用可能である。さらに川村とその協同研究者は、新しい酵素を利用する方法により、アルギニンとオルニチンを汙紙血3mmディスク1枚を用いて測定することに成功した。この方法もマス・スクリーニングに応用可能である。尿素サイクル代謝異常症スクリーニングに関しては、新生児全般を対象とする方法と、何等かの症状を呈した乳児を対象とする方法とが考えられる。今後この両者の方法で、一定の地域で多数例についての実地検証を行い、その長所短所が分析される必要があり、これに基づいて、現在の行政的新生児スクリーニングプログラムに加えることの可否が検討されるべきである。

有機酸代謝異常症は近年多種のものが発見された。個々の疾患は稀であっても、治療可能な有機酸代謝異常を全て併せると、約1万名に1名位と言われており、この疾患の早期発見、早期治療の重要性が強調されており、近い将来マス・スクリーニングの対象となると考えられている。宮尾とその協同研究者らは、血液汙紙中の乳酸測定法の開発を行った。乳酸は、他の疾患で、二次的に増加することもあり、高乳酸血症スクリーニングは重要である。この方法は、極めて簡便なものであり、今後の現実的応用が期待される。

松本とその協同研究者は、GC-MS コンピュータシステムを用い、尿の有機酸分析を行い、代謝異常の確認方法の確立につとめている。今年度は、更に彼等の方法を改善し、デヒドロリポイルデヒドロゲナーゼ(E3)欠損症の診断法を確立した。E3は α ケト酸脱水素酵素の構成因子で、この欠損症の診断はかなり困難であった。彼等の方法は、有機酸代謝異常が疑われる例の確認のために極めて重要である。有機酸代謝異常スクリーニングは、対象となる疾患の種類が多く、他方分析方法は技術的に困難な点が多い。より容易で、しかもより多種類のものを分析しうるような方法の開発が、今後の重要な課題であろう。

次にウィルソン病のスクリーニングの研究にふれる。この疾患も早期発見、早期治療が必要であり、マス・スクリーニングの対象となりうるものである。有馬とその協同研究者らは、既に汙紙血により、セルロプラスミンを測定する方法を確立したが、新生児期では早すぎることを見出し、マス・スクリーニングを行う時期の研究を行っている。乳幼児健診に訪れる、3~4カ月児、1歳半児、3歳児を対象として家族の了解を得られた例より得た血液汙紙を用い研究を行い、3~4カ月児で採血を行えば、患者及び一部の保因者を見出しうるとしている。

荒島とその協力者は、尿によるスクリーニングの可能性を追究している。本年度は、スクリーニングのために、尿そのままを原子吸光計にかけ、銅を測定する方法を工夫し、一般乳幼児、患児の尿を分析し、この方法で患者を発見しうると思われると述べている。これらの方法は、いずれも実用可能

であるが、大量検体の処理のためには、更に一段と改善する必要があり、また血液と尿のスクリーニングの長所短所の検討が必要である。

次に高脂血症のスクリーニング法の開発研究も引続き行われた。藪内とその協同研究者らは、引続き一般人口中での高脂血症の存在について分析を行い、本年は3歳以下の乳幼児79名について、血清中の総コレステロール HDL-コレステロール、トリグリセリド、遊離脂肪酸、燐脂質、 β -リポ蛋白、LDL、VLDLカイロミクロンなどを測定した。3歳以下の乳幼児にも、8% (10%) にコレステロール200mg/dl以上のものが存在し、1名は家族性高コレステロール血症保因者と考えられた。さらに彼等は、全国の研修指定病院178の小児科を対象とし、高脂血症の実態調査を行い、家族性高脂血症77名のデータを得た。この中家族性高リポ蛋白血症Ⅱ型は、63名(82%)であった。この疾患の保因者は、人口の0.1%以上存在すると考えられるが、小児期に病院で把握されているのはごく一部にすぎないことを推定している。早期に発見し、早期から食事指導を行うことが大切な疾患なので、ある時期に乳児スクリーニングの形で、早期発見を行わなければならないと考える。

松田とその協同研究者は、昨年に引続き、新生児尿紙上血液中の抗甲状腺マイクロゾーム抗体(MCHAと略)を測定し、更に2年前のMCHA陽性を示した小児の経過を追求している。MCHA陽性者は約4.2%であり、この一部は母親に甲状腺機能障害を認めている。母親に甲状腺機能障害がある時には、既に知能障害、奇形、一過性甲状腺機能異常、その他がおこるという意見もあるので、新生児血液あるいは妊娠中の母体血液を用いて、MCHAを測定することは極めて重要である。

鈴木とその協同研究者は、昨年に引続き、酵素的サイクリング法の自動分析装置の改良を行っている。この装置は、NADH、あるいはNADPH及びその環元型の関与する酵素反応全ての超微量定量を行うことが出来るもので、各種代謝異常を疑われた患者の精密検査を行う場合に有用である。まだ改良中であるが、かなり自動化も進み、近い将来の実用化が期待される。

次に、現行の新生児スクリーニングの方法の改良に関する研究について見ると、和田とその協同研究者らは、ガラクトース血症のスクリーニング法の1つの、ベイゲン法の判定が、新生児あるいは、その母親の抗生物質の投与により、かなり影響をうけることを見出し検討した。ベイゲン法は、血中ガラクトースの増加の有無を知る方法で、現在多数のスクリーニングセンターで使用されている。今迄は、抗生物質の使用はベイゲン法の判定に障害を与えないと考えられていたが、決してそうではなく、判定を困難にする抗生物質の少なくないことが確かめられた。このため、判定にあたっては、通常の時間より後に、もう一度ベイゲン法プレートを観察する必要があるとしている。ボイトラー法との併用を行えば、抗生物質使用により偽陰性はさけられるものと思われる。

大浦とその協同研究者らも、この問題をとりあげ、抗生物質の使用(母児のいずれか)により、ベイゲン法プレートが判定しにくくなり、偽陰性を生ずる可能性を指摘した。またいかなる種類の抗生物質が強い影響をもつかを詳細に検討した。彼等は、翌日までプレートを室温に放置し、もう一度再判定することにより、偽陰性をさけうるのではないかと述べている。この2つの研究は、現行のスクリーニングの問題点を改善するための重要なものであり、全国のスクリーニングセンターに周知徹底

させる必要がある。

また大浦とその協同研究者らは、ヒスチジン血症のスクリーニングにおけるカットオフポイントについての検討も行った。先天代謝異常症早期発見例の予後に関する研究班では、未治療のヒスチジン血症者の多数に、著明な知能低下のないことから、ヒスチジン血症の治療基準値を15mg/dlと改訂している。このため、大浦らのスクリーニングセンターで、ヒスチジン血症として陽性とする場合の、カットオフポイントを、現行の4～6mg/dlを変更することを考え、今年度の検体36,241名について、カットオフポイントを6mg/dlとした時と、10mg/dlにした場合の再採血率、患者数などを比較している。そして10mg/dlにした場合、再採血は著しく減少し、しかも血中ヒスチジン値が15mg/dl以上のものは見出せるとしている。

この問題は、研究班会議の総合討論に於て慎重に討議された。軽度で治療する必要のないヒスチジン血症でもスクリーニングで異常とされ、精密検査に送られた折には、家族の心理的苦痛は無視できない。このため、なるべくカットオフポイントを上げ、治療必要な重いもののみをヒスチジン血症の陽性としようという考え方が出され、これを肯定する意見が述べられた。しかし他方、初めの検体でヒスチジン値が数mg/dlでも、後に15mg/dl以上と上昇する場合もあること、未治療のヒスチジン血症で、粗大な知能低下はないと言うデータはあるが、まだその数は少なく、しかも微細な知能低下、性格変化などがないという証明は未だなされないこと、スクリーニングセンターの技術者が、沔紙血検体の値のみで、ヒスチジン血症として登録するか否かを定めることになり、検査担当者への心理的負担が大きいことなどの反論もあった。

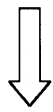
この問題は、学会その他においても討論されるべきことであり、将来の研究班において、スクリーニング技術者の代表も含め慎重に討議すべきであろうと考える。

多田とその協同研究者は、代謝異常スクリーニングにより発見される各種疾患の発生頻度を知るため、昭和52年より56年までに発見された全症例について、厚生省資料、各スクリーニングセンター資料および各精密検査実施病院資料により、詳細な分析を行った。その結果、診断が確定した症例についての発生頻度を計算した。新生児スクリーニングの統計については、厚生省、日本母性保護医協会などのデータ差異が以前から指摘されていた。今後3月末まで、各年度の概要を報告する、現行の統計の他に、各地方自治体毎に、関係者代表よりなる委員会を作り、そこで正確な統計を出すことが望まれる。この統計をとる場合には、各地方自治体が、スクリーニングセンターや日母あるいは治療を行っている専門家と充分相談した上で、正しい数字を厚生省に報告することが望ましい。いずれにせよ、この新生児スクリーニングは、産婦人科医、スクリーニングセンター技術者、小児科専門医の多大な労苦により、円滑に運営されているのであり、各地域でもこれらの人々への十分な配慮がない限り、今後の発展はむづかしい。殊にスクリーニングの結果が、採血医師、スクリーニングセンター担当者に十分フィードバックされることが大切であるが、現状は決して満足すべきものでない。

森山、五味淵、皆川およびその協力者は、採血を行う産婦人科医の立場から、新生児スクリーニングの普及、システムの改善のための努力を続けているが、今年はマターナルPKUの問題に対する対

策を樹立する基礎資料として、全国の日本母性保護医協会支部担当者のこの問題に対する意識調査を行った。マターナルPKUの問題はスクリーニングの普及したわが国では、近い将来大きな問題となることが明白であるが、調査の結果は、産婦人科医に対しこの問題の情報の伝達が満足すべき状態ではないことを示している。早急に、産婦人科医、公衆衛生関係者に対する正しい知識の普及が図られねばならない。またマターナルPKUの治療はいつから始めたらよいか、妊婦に対し、低フェニールアラニン治療は全く無害かなどの点については、まだ異論が存在している。基礎的研究も含め、マターナルPKU対策の研究が大いに推進されなければならない。スクリーニングで発見されたPKUの女子は、十数年後には妊娠可能な年齢になる。この時迄に完全な対策を樹立するためには、今から研究の推進、知識の普及のための努力をすることが必要であろう。

尚、当研究班は新生児スクリーニングの発展を願い、現行のスクリーニング体制に関する意見書を行政当局に提出し、あわせて広く関係者に配布することを考えており、近い将来この報告書とは別に、当研究班意見書の形でまとめる予定である。



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



今年度も、当研究班では、新生児スクリーニングの新しい方法の開発、現行のスクリーニング法の改良、新生児スクリーニングをめぐる体制の整備、あるいはスクリーニング実施に伴う諸問題の分析などの研究を行った。

まず成瀬とその協同研究者らは、酵素免疫測定法(EIA)による新生児スクリーニングの確立のための研究を行っている。クレチン症を始め、いくつかの疾患のマス・スクリーニングにRIAが用いられているが、今後の新生児スクリーニングの普及確立のためには放射能物質を用いない方法の開発が必要であり、そのためEIAの導入を目指したのである。まず濾紙血中のTSHを測定する方法については、現在市販されているTSH測定のためのRIA試薬よりも、より感度のよいものが作られた。大阪府衛生研究所(所長国田信治)、札幌衛生研究所(所長高杉信男)の新生児スクリーニング施設においても、この試薬を用いた研究が行われ、約10万名の新生児が検査をうけ、17人のクレチン症患者が発見されており、各施設における再現性も極めて良好であり、充分現実的な使用が可能であることが証明された。濾紙血中のT4を測定するEIA法も報告され、同一検体中のTSH・T4の両者を測定する方法も報告されていたが、ただT4測定に関しては、RIAでは3mmディスク1枚で測定可能だが、EIAでは、3mmディスク2枚を必要としていた。今年度の研究では、EIAを用いても3mmディスク1枚でT4の測定が可能であるとのことである。さらに彼等は、後述の先天性副腎皮質過形成症のマス・スクリーニングのためのEIAの開発を行い成功している。