

マススクリーニングシステムに関する 研究班のまとめ

主任研究者 和田 義 郎

(名古屋市立大学・小児科)

厚生省心身障害研究の対象として採上げられている研究分野は心身障害の発生予防のためには、いずれも甲乙つけ難い重要なものばかりである。

その中の1つ「マススクリーニングシステムに関する研究」班は昭和58年度に全国の研究者が一堂に会するかたちで編成され発足したものであるが、今年度末をもって丸3年の研究期間を終えたことになる。この間に研究班に参加され、いろいろと御協力下さった分担研究者並びに研究協力者の方々に心からの敬意を表する次第である。

年毎に福祉関係の予算がアップした経済高度成長時代のことはさておき現代の心身障害研究に求められるものは一定の数の研究者が広い視野と適切な手段をもっていかに有効に研究を進め、衛生行政を通じて如何にその成果を社会に還元させ得るかに他ならない。

マススクリーニングシステムに関する研究班にあっても事情は同じである。それに加えて、マススクリーニングに限っては先天代謝異常(フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、ヒスチジン血症、ガラクトース血症)に関しては昭和52年秋から、先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)も昭和54年度から新生児に対する検査体制(検査料公費負担)が発足しており、それから9年経過した今日では新生児マススクリーニングの名称も国民の意識の中に定着したと考えられ、更に後発の神経芽細胞腫およびB型肝炎に関するスクリーニングも歴史は浅くともシステムとしては全国的な行政関係者・研究者・検査技師および被検者である新生児の両親や家族のコンセンサスの下に既に実施されているという状況下の問題でもある。

衛生行政における施策として実施の段階に移されたものに対して、その上に研究班によるどんな研究が必要なのかという疑問が出されても或る意味では当然のことかも知れない。しかし、現実にはこの面での研究が中断されるべきではないと多くの研究者の意見が一致していることは事実であり、その主な論拠は下に掲げるところにある。

- (1) 心身障害発生予防に関する研究と銘うつ限り「現行のマススクリーニングが実際に新生児のために役立っているかどうか」を常にチェックしている体制が必要である
- (2) 新生児マススクリーニング発足当時には予見し得なかった新しい疾患や或いは既知の疾患の変異型がスクリーニングに関連して見出されるようになり、新しい対応策を樹てる必要がある。
- (3) 同一の検査法に基いているにもかかわらず、人種間において発生頻度が甚しく異なる疾

患があり、遺伝疫学的な立場からも見直しが必要と考えられる。

- (4) 現行のスクリーニングの方法や対応策がいつまでもベストであるとは限らない。もし将来において現行のものより優れた方法が開発された場合にそれを逸早く研究したり応用したりする体制を常に整備しておかなければならない。
- (5) マスクリーニングにおいて発見され、治療を受けた症例がその後どのような臨床的経過を辿り、結局のところ社会生活に適応出来ているのか、それともその当時は予想されなかった支障が生じているのかを厳正にチェックする機構が常に働いている必要がある。

以上の理由により、制度としてのマスクリーニングとそれを維持し自己点検していくための研究とは常に必要と考えられる。この両者の関係は車の両輪に比すべき各々の役割を持つものと理解したい。

上記のような立場から全国の子スクリーニングに関する専門家に集合していただいて「マスクリーニングシステムに関する研究」を続けて来たが、予定された3年間の研究期間の終りに当って総括的な意味を含めた研究報告書を編集した次第である。

(1) 先天代謝異常に関する研究

昭和59年度の厚生省および日本母性保護医協会の発表によれば先天代謝異常に関する新生児マスクリーニングテストの受検率はとうとう99%を越したという。これ程の高い受検率を示す所は他には何処にもない。

また、単に高率をクリアするのみではなくスクリーニングに伴って発見された症例のアフタケア、検査精度の管理などの面でも日本のシステムは常に多大の努力を傾注して維持されているので、総合的な意味で諸外国の研究者達からも高く評価されていることについては前年度の報告書に既に述べた。

マスクリーニングの方法論の上からもこの3年の間に種々の面での進歩が認められる。1例を挙げれば Beutler 法の蛍光の有無によって判定するだけであったガラクトース血症のスクリーニングに Paigen-phage 法などを併用することで検査上の偽陽性のケースを減少させ、一方ではガラクトース血症の亜型の鑑別診断にも役立っている。

フェニルケトン尿症の患児が成人したあとで再び注意しなければならない maternal PKU の問題は患者の年齢層が未だ低くてリスクのある年齢に達していないという理由で積極的な対策がたてられないままであったが、この研究班の全国的な調査では生殖年齢に達している女性患者の数は既に無視し得ぬレベルに達している。その点で今回 maternal PKU の発生を予防するためのガイドラインがこの班の内で設定されたことは特筆すべきことであろう。また、学齢期にある患児についての啓蒙書も同時に翻訳が完成し近い内に関係方面に配布される筈である。

その他にも各々の疾患について診断精度は向上し、遺伝的異質性が検討され、治療法の改善

について論議が交された。一々の詳細は各研究者のレポートに譲るが、今後も新生児マスキリーニングが続く限り、同様な研究班が編成され事業をサポートすることが必要であろう。

(2) クレチン症に関する研究

昭和 60 年度にクレチン症に関する第 6 次全国調査を行った。前回の第 5 次全国調査でクレチン症とされていたものが一過性甲状腺機能低下症と変更されたり、逆に一過性とされていたものがクレチン症と訂正されたものがある、スクリーニングでは一過性であるか真性の疾患であるかの鑑別に特に慎重でなければならないことを示唆している。

初回検査の結果により再採血して精密検査を行うまでに要する日数は従来 25 日齢で頭打ちとされていたが今年度の成績からは 23 日齢にまで更に短縮されており、今後酵素免疫的測定法 (EIA) の普及で各々のケースが容易に判定出来るようになれば能率がもっとアップすることが予想される。

病型分類では相変わらず異所性甲状腺によるものが多く 58.4% を占めた。次いで甲状腺欠損症の 25.0%, 甲状腺ホルモン合成障害の 15.6% の順となる。

珍しい症例として分娩障害による汎下垂体機能低下症と特発性視床下部性甲状腺機能低下症の 3 例が新しく追加されている。

家族歴に甲状腺疾患のあるケースは、8.5% を占め予想よりも多かった。同胞にクレチン症のいる 14 例中 3 例は甲状腺ホルモン合成障害、更に他の 3 例は甲状腺欠損症であった。母親が甲状腺機能亢進症であったもの 4 例と慢性甲状腺炎のもの 4 例が発見されている。

各年齢層における発達指数および知能指数の平均値は健常集団と差がなく、良好な知能発達を得ていると評価できる。この内、心疾患、染色体異常などの合併症をもつ例を除くと更に良好なレベルを示すことが確認された。しかし今後の課題としては年長児の知能指数検査結果を集積すること、神経生理学的検討が必要であるとの結論に達した。

このような長期間に及ぶ追跡調査はマスキリーニングの成果を確かめ、また問題点を明らかにするために有意義であるとの結論を得た。

(3) 神経芽細胞腫に関する研究

大分県環境保健部の調査 (昭和 60 年 9 月) によれば 1 都 1 道 2 府 33 県において既に神経芽細胞腫に対するマスキリーニングが実施されていて全出生児 (但し未実施地域は除く) の 45~85% が受検している計算になる。神経芽細胞腫のマスキリーニングで各施設から共通して指摘される問題点は「2 回目の検査」の低受検率 (41~59%) である。

検査精度の管理に関しては現状では未だ問題が残っていて、検査センターによって平均再検査率が高かったり、各保健所間にばらつきが見られたという報告がある。

精密検査機関の指定および配置については地方によって種々の問題があって厳密に行われていないが、実際にどれ位の数の施設が必要か更に検討を行う必要がある。

検査料金は全国すべて無料化された。検査に要する費用は一次検査の方式と郵便の利用状況によって変動するので120～500円もの差が生じている。

一次検査法はDip法(18施設), Spot法(12施設), その他高速液体クロマトグラフィー法(3施設)と分れている。

再検査率が高い地方は分散方式をとる地方, 離島の多い東京都などであり, 検査技師の交代がその理由として挙げられている地方もある。

検査方法や使用する濾紙を統一することは検査精度の均一化や経費の節約などの上でも是非とも必要なことで現在その検討が進められている。

二次検査に用いられる方法としては高速液体クロマトグラフィー(HPLC)か薄層クロマトグラフィー(TLC)が一般的である。従来は別な方法を採用していたが最近HPLCかTLCに変更したという施設も多い。

昭和60年度に新しく発見された26例を加えて, これまでに診断された65症例の追跡調査によれば, その内20例は手術後2年以上経過しており, 手術を受けた64症例中で死亡したものは僅か2例に過ぎない。

スクリーニングの成果として, (1)若年者が多く, (2)早期の症例が多く全別可能なので, (3)予後良好, と結論されているが今後新たに発見され治療を受ける症例を加えて多数例での予後調査が是非とも必要であると考えられる。

疫学的には全国平均で1/15,220の頻度という。

システム・検査法の統一, 精度管理システムの確立, 登録・追跡調査システムの整備, 採算性の検討などに関し, 今後研究の継続が必要と考えられる。

(4) 新しいマスキングの開発に関する研究

昭和58, 59年度に引続いて先天性副腎過形成症, 先天性尿症サイクル異常症, 先天性胆道閉鎖症を主な対象疾患として研究を展開した。

(a) 先天性副腎過形成症

これまでのデータからマスキングに適する疾患と認められるので, 本年は特に実効的検査法の開発とマスキングによる障害の防止効果について検討を加えた。

全国に分布する本研究班員の所属する施設を対象にしてアンケート調査を行ったところ,

(i) 21-水酸化酵素欠損症 219例

(ii) 治療開始時期

塩類喪失型	{	男児	27.4±16日
		女児	18.7±14日
単純型	{	男児	6歳6月±2歳8月
		女児	3歳8月±3歳10月

となり、この分布は 10 年前に実施した同様の調査の結果と殆んど変わっていない。

また生後 15 日以内に発症した症例は全体の 1/4、生後 15 日を過ぎて発症した症例が 3/4 を占めることが判った。従って方法論的な吟味を十分に行えば治療の上で手遅れになる率は極めて低いことが予想される。

スクリーニングの目的に沿う検査法としては、血中の 17-OHP 測定がもっとも簡便且つ正確と考えられるが、更に改良を加えるため ^{125}I -RIA 法、tube 法を用いる EIA 法、microplate による ELISA 法などの検討も行っている。未熟児や新生児の血中には水溶性の Δ^5 -ステロイドが大量に含まれていて、これが 17-OHP との交叉反応を示すことが技術上の難点とされており、この点を解決し得るか否かが全国的なマススクリーニングに踏切れるかどうかの大きなポイントになるものと考える。

東京都での pilot study によれば 5/54,693 の頻度であり、浜松では 3/65,883 の頻度と報告されている。

(b) 先天性尿素サイクル異常症

尿素サイクルに関する先天代謝異常は 5 型に大別されているが、スクリーニングのための方法が確立しているわけではない。本年度の研究では従来の方法に捉われることなく新しい着眼点による独自の検査法の開発が進められているという。

(c) 先天性胆道閉鎖症

本症には家族内発症例のあることから新生児期に早期診断が出来るようにマススクリーニングの対象疾患として採り上げることを期待する意見もあるが、現状では凝陽性率が高く却って煩雑であるため、少くとも現在の方法そのままでは実現することは不可能であろうとされている。今後マススクリーニングシステムに乗せるためには、(1) 胆汁酸以外のマーカーを求めること、(2) 採血時期を遅らせる（生後 30 日程度まで）ことが可能か等の検討結果にかかっていると云えよう。

(5) B 型肝炎母子感染防止に関する研究

B 型肝炎（以下 HB）の患者が日本には殊更に多いこと、保因者も多いと予想されること等から HB 感染の予防対策事業には大きな期待がかけられている。

HB ウイルスの同定、検査および診断技術の向上、疫学的実態の解明、免疫グロブリンの実用化、不活化ワクチンの実用化と実績は蓄積されたが、新生児および乳児期の感染による心身障害を予防するため次に検討されているのは「母子間の垂直感染による HB キャリア成立」の予防である。キャリア化防止のためには HBIG と HB ワクチンの併用が極めて有効と考えられている。

これまでの研究により母子間の垂直感染を予防出来る可能性は大であろうが、全国レベルで行政的事業として実施するに当たっては、現場で不安を抱いたり混乱が起ったりせぬような十二

分の配慮が必要である。

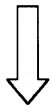
円滑に運営するためには具体的な実施基準が必要であり、また事業開始後の成果を正しく評価し一定のレベルを保った検査を続けていくために十分な追跡調査を行うことが不可欠であろう。

このため昭和 80 年度から「B 型肝炎母子感染防止に関する研究班」が発足したが、実施基準や追跡研究の立案・作成を目標とし、これまで母子感染防止に関する研究に当たってきた主要な研究者と今後地域内での追跡研究を実施していく上での研究者とをもって構成したものである。

そして本事業開始に当たっての問題点、留意点の選出とその対策、考え方と技術・方法の整理について討議し意見の統一をはかった上で、事業実施のためのガイドラインを作製した。

以上が 3 年間に亘る本研究班報告のまとめである。今後のスクリーニング事業の発展と心身障害研究の進展を心から祈念する次第である。

最後に当り、マススクリーニングシステムの研究に御協力下さった分担研究者・研究協力者の方々に深甚の謝意を表するとともに、マススクリーニングによって発見された患児達の行先の幸せを衷心から祈るものである。



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



厚生省心身障害研究の対象として採上げられている研究分野は心身障害の発生予防のためには、いずれも甲乙つけ難い重要なものばかりである。

その中の1つ「マスキリングシステムに関する研究」班は昭和58年度に全国の研究者が一堂に会するかたちで編成され発足したものであるが、今年度末をもって丸3年の研究期間を終えたことになる。この間に研究班に参加され、いろいろと御協力下さった分担研究者並びに研究協力者の方々に心からの敬意を表する次第である。

年毎に福祉関係の予算がアップした経済高度成長時代のことはさておき現代の心身障害研究に求められるものは一定の数の研究者が広い視野と適切な手段をもっていかに有効に研究を進め、衛生行政を通じて如何にその成果を社会に還元させ得るかに他ならない。

マスキリングシステムに関する研究班にあっても事情は同じである。それに加えて、マスキリングに限っては先天代謝異常(フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、ヒスチジン血症、ガラクトース血症)に関しては昭和52年秋から、先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)も昭和54年度から新生児に対する検査体制(検査料公費負担)が発足しており、それから9年経過した今日では新生児マスキリングの名称も国民の意識の中に定着したと考えられ、更に後発の神経芽細胞腫およびB型肝炎に関するスクリーニングも歴史は浅くともシステムとしては全国的な行政関係者・研究者・検査技師および被検者である新生児の両親や家族のコンセンサスの下に既に実施されているという状況下の問題でもある。