

「マス・スクリーニングシステムの評価方法に関する研究」のまとめ

主任研究者 黒田 泰弘

<はじめに>

わが国のように広範囲で多様な新生児・乳児マス・スクリーニングシステムが確立している国は世界でも稀である。1977年にフェニルケトン尿症など先天代謝異常症5疾患を対象とした検査費用公費負担による新生児マス・スクリーニング検査が全国規模で開始され、1979年にはクレチン症新生児マス・スクリーニングが、1984年には神経芽細胞腫乳児マス・スクリーニングが、さらに1989年には先天性副腎過形成症(副腎過形成)新生児マス・スクリーニングが相次いで開始された。発見された患児は直ちに診断・治療されてマス・スクリーニング効果を上げている。一方、マス・スクリーニングで発見された大部分のヒスチジン血症児は治療しなくても正常に発育することが明らかになり、1992年にヒスチジン血症はマス・スクリーニング対象疾患から外された。

マス・スクリーニングを発展させるためには、1) 精度管理により裏打ちされた正確な検査により患者を発見すること、2) 発見された患者を長期間に亘って追跡調査すること(追跡調査は患者自身にとってもきわめて大切である)、3) 追跡調査によりえられた正確なデータにより絶えずマス・スクリーニングシステムを客観的に評価すること、4) 新しい疾患のマス・スクリーニングおよび新しいマス・スクリーニング技術を導入することが不可欠である。そこで、昨年度から2年間に亘って「マス・スクリーニングシステムの評価方法に関する研究班」は、次の4つの分担研究班により研究を進めた。

- 1) マス・スクリーニングシステムの情報収集・利用に関する研究班(分担研究者 黒田泰弘)
- 2) マス・スクリーニングシステムのテクノロジー・アセスメントに関する研究班(分担研究者 久繁哲徳)
- 3) マス・スクリーニング対象疾患検討に関する研究班(分担研究者 青木継稔)
- 4) マス・スクリーニングの精度管理に関する研究班(分担研究者 成瀬浩)

各分担研究班の概要、主な研究成果、および今後の研究課題と要望を以下に述べる。

<マス・スクリーニングシステムの情報収集・利用に関する研究>

マス・スクリーニングは発見された患児が心身ともに健康な成人になることを目標にしている。また、女児例は治療により妊娠可能な正常女性になっても治療中止あるいはコントロール不良状態で妊娠するとマタernal・フェニルケトン尿症のように障害児が生まれる。したがって、短期間でなく、長期間に亘る追跡調査により、発見された患児がどの程度健康な成人になっているか、また女性患者は正常な子どもを出産しているかを把握する必要がある。また、最近、医療分野にもテクノロジー・アセスメント(技術評価)が導入され、新しい医療技術の導入時および導入後にその技術に対する評価がなされている。マス・スクリーニングも例外ではない。マス・スクリーニングシステムの評価が正しくなされるためには、わが国での治療効果の

ほかに患者発見頻度、偽陰性率など評価に必要な因子を算出する必要があり、追跡調査が不可欠である。

マス・スクリーニングシステムの中で患児の発見・診断・治療システムは行政機関を中心として採血機関、検査機関、精査機関の協力により比較的円滑に運営されている。しかし、行政機関を中心として検査機関、精査機関、追跡調査機関からなる追跡調査システムは全国的に十分に確立・運営されているとはいえない。

そこで、副腎過形成マス・スクリーニングをモデルにしてプライバシー保護を重視したマス・スクリーニングの全国情報収集・利用システムの確立とその有用性の検討を行った。プライバシー保護を重視すると患児の把握率は低下した。追跡調査においては効率が多少悪くなくても患児のプライバシー保護が優先されなければならない。しかし、一つの追跡調査機関がプライバシーを保護しながら効率よく全国規模の情報を収集することはきわめて困難である。そこで都道府県・政令市単位で行政機関を中心として採血機関、検査機関、精査機関からなるマス・スクリーニングに関する委員会が設置されることが強く望まれる。その委員会が地域でのマス・スクリーニングに関する諸問題を検討するとともに発見された患児の長期追跡調査を行い、全国レベルの追跡調査に参加すれば、患者にとっても有益な情報交換ができ、たとえばマターナル・フェニルケトン尿症のようなマターナル先天性代謝・内分泌疾患の予防にも役立つであろう。また、マス・スクリーニング事業も円滑かつ有効に運営されるであろう。

<マス・スクリーニングシステムのテクノロジー・アセスメントに関する研究>

近年、わが国におけるがん対策はもちろんのこと健康政策および保健医療対策などくに行政レベルでの対策や事業を推進するための意志決定にはテクノロジー・アセスメントが必須といわれている。マス・スクリーニングの新しい対象疾患の採用優先順位の設定あるいは現行マス・スクリーニングの見直しに際してはテクノロジー・アセスメントが必要である。

そこで、現行新生児・乳児マス・スクリーニングの7つのプログラムの効果に関する批判的吟味の結果を基礎として、経済的効率に関する評価を実施した。各疾患の発見率および検査の有効性、スクリーニングの健康結果から判断分析により問題を構造化し、分析した。新生児・乳児マス・スクリーニングの費用-便益分析の結果を全体で見ると、その実施により35億円の純便益が得られ、わが国の新生児・乳児マス・スクリーニングは効率的であることが推定された。効果が明確で、最も効率的なプログラムは、クレチン症のプログラムであり、純便益全体の88%を占めていた。それ以外で効果の明確なプログラムはフェニルケトン尿症であり、5億円の純便益が認められた。その他のプログラムに関しては、効率評価の前提となる効果の根拠が十分に確立されていないため、経済的評価の結果については、さらに今後の検討が必要と考えられる。

今回の分析結果により、はじめて現行新生児・乳児マス・スクリーニングの経済的効率が明らかにされた。この結果は現行マス・スクリーニングを経済面から評価したものであり、マス・スクリーニングの導入を計画している諸外国に対しても、政策立案の基礎となる情報を提供することができる。ただし、今回の評価では、治療せずに放置すると知的障害をきたして長期間生存するフェニルケトン尿症のスクリーニングよりも発見頻度は6倍高いが短期間で死亡する副腎過形成のスクリーニングの方が純便益が少ない。小児期マス・スクリーニングの評価は経済的効率とともに「子どもの将来性」等も十分に加味された上でなされるべきであろう。

<マス・スクリーニング対象疾患に関する研究>

ウィルソン病、胆道閉鎖症、ムコ多糖症等の新生児マス・スクリーニングおよび新生児溶血性疾患の原因となる不規則抗体の妊婦マス・スクリーニングの可能性について検討した。

ウィルソン病は銅代謝異常症であり血清セルロプラスミンは低値を示す。わが国での発見頻度は3万~3.5万人に1人であり、治療法も確立されている。しかし、正常新生児の血清セルロプラスミン値は低く、おそらく生後6カ月にならなければウィルソン病患者を正常小児と区別できないと考えられる。肝硬変など不可逆的な肝障害は5歳頃までには発症するので生後6カ月から5歳までの間にマス・スクリーニングは行われるべきである。最近、セルロプラスミンの中でウィルソン病で著明に低下しているホロ型セルロプラスミンを

特異的に測定するELISA法が開発され、測定感度が高くなったのでウィルソン病新生児マス・スクリーニングの可能性がでてきた。濾紙血を用いたパイロットスタディにより新生児19,199名中5名に低セルロプラスミン血症例が見出された。しかし、5名の肝に銅の蓄積を確認し、確定診断するまでにはあと2～3年は必要である。

胆道閉鎖症は原因不明の炎症によって肝内外の胆管が進行性に閉塞する新生児・乳児期の重篤な肝疾患である。最近、生体部分肝移植の適応疾患として注目されている。出生1万人に1人の頻度で発見される。第1次治療法として肝門部空腸吻合術が世界的に認められているが、術後10年生存率は16%と予後不良である。その最大の理由は1カ月健診で黄疸と淡黄色便が見逃されていることである。

そこで、便色調のカラーカードを産院退院時に母親に渡し、1カ月健診の際、便色の異常の有無を判定させる簡単な方法でスクリーニングし、推定対象55,000名中2例が発見され手術を受けた。

ムコ多糖症は治療に骨髄移植が有効であることで最近、注目されている。6,177名の尿濾紙を用いてムコ多糖症乳児マス・スクリーニングのパイロットスタディが実施されたが陽性例はなかった。妊婦血中不規則抗体は妊娠初期と在胎30～34週の2回測定された。妊婦5,620名中、陽性61名で、48例の抗体同定がなされ、とくに高力価抗体妊婦に対し、病院管理し新生児溶血性疾患例はなかった。

<マス・スクリーニングの精度管理に関する研究>

マス・スクリーニング検査は次のような特徴を持っている。1)マス・スクリーニングにおいては、医療現場とは異なり、臨床症状・身体所見などの情報が全くえられず、検査値が判定のための唯一の情報である、2)マス・スクリーニング検査は少人数で多数の検体を処理しなければならないし、殆どは正常な検体の中からわずかの異常検体を発見しなければならない大変な業務である、3)可能な限り低いカット・オフ値を設定し、測定感度ぎりぎりのところで軽度異常を検出しなければならない。このような状況下で、発見もれを防ぐためには精度管理システムを確立し、正確度テストや重要な試薬類の品質管理、さらにこれらの精度管理を通して個々の検査センターの技術者の問題点を把握し、援助を行うシステムを作り維持する必要がある。

現行マス・スクリーニングの中で精度管理が確立されていないのは副腎過形成マス・スクリーニングと神経芽細胞腫マス・スクリーニングである。副腎過形成マス・スクリーニング精度管理に関しては、現在の試薬による測定値のバラツキは抗体と胎児性ステロイドの交差反応の差によることが判明した。精度管理のための外部標準検体に特定の胎児性ステロイド(17ヒドロキシプレグネノロン3-硫酸)を加えることにより正確度テストが可能になった。10カ月間の試行により正確度テストの有効性が認められた。このように副腎過形成マス・スクリーニング精度管理が確立できる基盤ができた。

神経芽細胞腫マス・スクリーニングに関しては、内部精度管理方式を検討し、一定の結論を出した。これに基づいて各施設でHPLCの調整を行い、ついで一定の尿検体を送付し検査した。その結果はほぼ満足しうるものであった。ただ、施設によっては指導が必要な段階と評価された。内部精度管理の確立の第一歩を踏み出したところである。

新しいマス・スクリーニング種目の精度管理を導入するために現行の精度管理の効率化を検討した。内部精度管理の確立、真のブラインドサンプル(精度管理検体とわからない検体)の導入により検体の送付回数を半分かくらいに減らすことは可能であろう。

<マス・スクリーニングに関する今後の研究課題および要望>

本研究期間中に寄せられた班員の意見も含めマス・スクリーニングに関する今後の研究課題および要望をまとめる。

1)マス・スクリーニングシステムの確立

1)都道府県・政令市単位のマス・スクリーニング連絡・協議会の設置

マス・スクリーニングに関する諸問題の検討および発見された患児の長期追跡調査を目的とするマ

ス・スクリーニング連絡・協議会を都道府県・政令市単位で設置することを推進しなければならない。C県では母子保健運営協議会の専門部会の一つとして行政機関、採血機関、検査機関、精査機関の代表者からなる先天性代謝異常専門部会を設けている。また、要精査児に対して精査・治療を行う医療機関の相互の連携を計り要精査児の管理および追跡に関して情報交換等を行うことを目的として先天性代謝異常等医療検討会も設置されている。一方、T県では、最近、行政機関をはじめ、各機関の代表者からなる先天性代謝異常等関係者会議を開催し、マス・スクリーニングに関する地域での諸問題を検討した。今後、この会で患児の追跡調査も行う予定である。このように各地域の実状に合ったマス・スクリーニング連絡・協議会が設置されるよう厚生省の指導が望まれる。

2)倫理問題に対する対応

マス・スクリーニングのさらなる発展のためには倫理問題に適切に対応することも重要である。現在、発見された患児を追跡調査する場合のプライバシー保護、血液濾紙の目的外使用等が問題になっている。十分なコンセンサスを得る必要がある。血液濾紙の目的外使用に関しては、a)ウィルソン病マス・スクリーニングのように新しく採血した濾紙を用いてパイロットスタディを行う場合は両親からインフォームド・コンセントを文書でもらうこと、b)期限切れの血液濾紙を目的外に使用する場合には、大学あるいは病院の倫理委員会等の許可を得ること、氏名が書かれた部分を切り取って使用することが提案されている。

3)マターナル先天性代謝・内分泌疾患の予防

マターナル・フェニルケトン尿症のような母性疾患を予防するために効率的な追跡調査方法および女性患者教育方式が検討されなければならない。

4)現行マス・スクリーニング検査および診断・治療法の見直し

マス・スクリーニングで発見された患児の治療に関して再検討を要する。例えばフェニルケトン尿症は、これまでひとまとめにして扱われていたが、重症度は症例によって異なる。フェニルケトン尿症を重症度によって細かく分類して、それぞれの治療基準を新たに作成する必要がある。クレチン症マス・スクリーニングの実施開始時につくられたカット・オフ値、治療法についても、予後が明らかになり、その病態も解明されてきた現在、新しい指針が作成されなければならない。

II)新しいマス・スクリーニングの導入とその評価

ウィルソン病、胆道閉鎖症、ムコ多糖症の新生児マス・スクリーニングおよび不規則抗体妊婦マス・スクリーニングを開始するためには、大規模なパイロットスタディを引き続き行わなければならない。新規のマス・スクリーニングについては導入前に、効力の高い研究設計により効果評価を十分に行う必要がある。とくに予備的な効果評価を基礎として予測的な経済的評価を実施し、スクリーニングの導入によりどの程度の利益が見込まれるかを検討することが必要である。評価は経済的効率とともに「子どもの将来性」等も含めて総合的になされることが重要であろう。

ガスクロマトグラフィー質量分析計を用いる副腎過形成早期確定診断法が開発された。本法の有用性が全国レベルの検討で認められれば患児の早期治療開始に役立つであろう。また、最近、ウィルソン病の病因遺伝子が同定されたので、遺伝子によるウィルソン病マス・スクリーニングを検討し、有用であれば採血時期は関係なくウィルソン病マス・スクリーニングが可能となる。

III)精度管理システムの確立

日本母性保護医協会を含めた新しい精度管理体制を樹立する。副腎過形成および神経芽細胞腫マス・スクリーニングの精度管理を実施する。脱水素酵素法による先天性代謝異常およびELISA法によるクレチン症マス・スクリーニングの内部精度管理方法のガイドラインを作成する。ウィルソン病マス・スク

リーニング法の統一も検討する。

<謝辞>

終わりに2年間に亘る班員各位のご協力と厚生省母子衛生課のご支援に深謝する。



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



<はじめに

わが国のように広範囲で多様な新生児・乳児マス・スクリーニングシステムが確立している国は世でも稀である。1977年にフェニルケトン尿症など先天代謝異常症5疾患を対象とした検査費用公費負担による新生児マス・スクリーニング検査が全国規模で開始され、1979年にはクレチン症新生児マス・スクリーニングが、1984年には神経芽細胞腫乳児マス・スクリーニングが、さらに1989年には先天性副腎過形成症(副腎過形成)新生児マス・スクリーニングが相次いで開始された。発見された患児は直ちに診断・治療されてマス・スクリーニング効果を上げている。一方、マス・スクリーニングで発見された大部分のヒスチジン血症児は治療しなくても正常に発育することが明らかになり、1992年にヒスチジン血症はマス・スクリーニング対象疾患から外された。

マス・スクリーニングを発展させるためには、1)精度管理により裏打ちされた正確な検査により患者を発見すること、2)発見された患者を長期間に亘って追跡調査すること(追跡調査は患者自身にとってもきわめて大切である)、3)追跡調査によりえられた正確なデータにより絶えずマス・スクリーニングシステムを客観的に評価すること、4)新しい疾患のマス・スクリーニングおよび新しいマス・スクリーニング技術を導入することが不可欠である。そこで、昨年度から2年間に亘って「マス・スクリーニングシステムの評価方法に関する研究班」は、次の4つの分担研究班により研究を進めた。

- 1)マス・スクリーニングシステムの情報収集・利用に関する研究班(分担研究者黒田泰弘)
- 2)マス・スクリーニングシステムのテクノロジー・アセスメントに関する研究班(分担研究者久繁哲徳)
- 3)マス・スクリーニング対象疾患検討に関する研究班(分担研究者青木継稔)
- 4)マス・スクリーニングの精度管理に関する研究班(分担研究者成瀬浩)

各分担研究班の概要、主な研究成果、および今後の研究課題と要望を以下に述べる。