

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

分担研究者 黒田 泰弘
研究協力者 青木 菊麿, 五十嵐良雄, 猪股 弘明
一色 玄, 大山 建司, 諏訪 城三
島田 司己, 下澤 和彦, 角田 昭夫
中島 博徳, 藤枝 憲二, 松尾 宣武

(1) 研究目的

小児期マス・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としている。したがって、ただ患児を発見するだけでなく追跡調査によって、マス・スクリーニングで発見された患児がどの程度健康な成人になっているか、すなわち、真の治療効果度を把握する必要がある。さらに、マス・スクリーニングで発見され、治療により妊娠可能な正常女性になっても治療の中止あるいはコントロール不良状態で妊娠するとマターナルPKUのような障害児が生まれる。妊娠前から適切な指導・治療がなされなければならない。

また、テクノロジー・アセスメントによってマス・スクリーニング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、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、そのためには追跡調査が不可欠である。

わが国の小児期マス・スクリーニングシステムの中で患者の発見・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多くの地域で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この重要な追跡調査システムは発見・診断・治療システムに比して全国的に十分に確立・運営されているとはいえない。また、追跡調査においては効率が多少悪くとも患児のプライバシーを保護することが必須である。

そこで、本分担研究班では、最近、開始された先天性副腎過形成症マス・スクリーニングをモデルにして、発見された患児の長期追跡はどのようにして行うか、長期追跡の際、プライバシー保護、インフォームドコンセントはいかにして行うか、またマターナルPKUの予防はどのようなシステムで行えば良いかなどを中心にして研究を企画した。

(2) 研究班の組織

<分担研究者>

黒田 泰弘 (徳島大・小児科)

<研究協力者>

青木 菊麿 (母子愛育会総合母子保健センター)

五十嵐 良雄 (浜松医大・小児科)

猪股 弘明 (帝京大・小児科)

- 一色 玄 (大阪市大・小児科)
- 大山 建司 (山梨医大・小児科)
- 諏訪 城三 (神奈川県立こども医療センター)
- 島田 司己 (滋賀医大・小児科)
- 下澤 和彦 (東京医歯大・小児科)
- 角田 昭夫 (神奈川県立こども医療センター)
- 中島 博徳 (帝京大・小児科)
- 藤枝 憲二 (北海道大・小児科)
- 松尾 宣武 (慶應義塾大・小児科)

(3) 研究成果

本年度の主な研究成果の概要を以下に述べる。詳細は研究協力者報告に書かれてある。

1) マス・スクリーニングの追跡調査システムの実態調査：研究班員所属自治体へのアンケート (猪股，中島，黒田)

17名の班員が所属する20自治体における追跡調査システムを調査，検討し，追跡調査システムを今後確立する自治体に参考資料を提供する目的で実施した。マス・スクリーニング委員会の存在は50%と少なかった。情報収集の最初の段階である，要精査者の受診確認の通知がシステム化されているのは20%と少なかった。精査結果をケース毎に検査機関へ手紙で返信するシステムは50%で実施されていた。検査機関，委員会，行政担当部や保健所，精査機関のいずれかあるいは複数が，患者情報を十分に把握していると思われたのは約70%の自治体であった。情報収集や予後調査において，患者のプライバシーを問題にする回答もある反面，小児慢性疾患制度を利用する所もあり，様々であった。以上の結果より次のような結論を得た。(1)患者情報収集システムの確立を推進，提言するような指導が必要である。(2)患者情報収集の主体を各自自治体で明確にする必要がある。(3)要精査者の受診医療機関は少なくとも把握する必要がある。(4)精査結果情報や予後調査に対しての患者のプライバシーの問題を解決する必要がある。

2) 先天性副腎過形成症の全国追跡調査システム

(黒田，青木，五十嵐，猪股，一色，大山，諏訪，島田，下澤，角田，中島，藤枝，松尾)

本年度はプライバシー保護を重視して次の様な方式で副腎過形成症児の追跡調査を実施した。すなわち，研究班から検査機関へ要精査者数だけを問い合わせ，その回答に基づいて追跡調査用紙を検査機関を介して精査機関(主治医)へ送付した。ついで，主治医が患児両親から同意を得て追跡調査用紙に必要事項を記入し，研究班へ送付した。この方式では47検査機関(90%)の協力が得られた。また，大都市の検査機関の協力が得やすかった。47検査機関が扱った新生児106.7万人中，要精査児数は389名であり，患者，経過観察中，精査結果不明はそれぞれ48，22，27名，計97名であった。97名の精査機関に検査機関を介して追跡調査用紙を送付した。しかし，2月1日現在，39名(40%)の回答しか得られていない(患者は18名)。追跡調査用紙の回収率を改善するためにも都道府県・政令市単位でマス・スクリーニングに関する連絡協議会が設置されることが強く望まれる。

3) 追跡調査(1992年度)によるマス・スクリーニング発見副腎過形成の臨床的集計(諏訪，黒田)

1992年度に本研究班で調査し，回答が得られた41例の21-OHDについて集計した。男：女は1：1.2，塩喪失型：単純型：病型未定は3.4：1：0.1であった。濾紙血採取の平均は 4.8 ± 2.5 日，初診は 10.2 ± 7.2 日。出生体重 $3,155 \pm 323$ gで $2,500$ g未満なし。スクリーニング陽性で受診は25例。他の理由で受診16(女12)例で，うち女9例は半陰陽で受診していた。初診時症状は41例中哺乳低下16，嘔吐8，脱水14，循環不全6，ショック4，色素沈着23例に認めた。初診時低Na血症は塩喪失型31例中26例で，PRAは全例高値。治療開始平均日齢は塩喪失型 13.2 ± 5.7 ，単純型 30.4 ± 20.7 日であった。

4) 東京都における先天性副腎過形成マス・スクリーニングの現状とその問題点(下澤)

東京都における新生児代謝異常スクリーニングの検査施行機関は，都立衛生研究所と東京都予防医学協会

の2つがある。精検者の検査結果報告システムは、予防医学協会の対象者に関しては、CHECK LISTを検査担当者が精検機関に送付することにより行われているが、CHECK LISTの記載は各主治医の判断に任されている。都衛研の対象精検者では患者のプライバシー保護等の立場から精検結果報告システムはできていない。従って、東京都においては副腎過形成のスクリーニング追跡システムに確固としたものはなく、検査機関と、精査機関の二者が個人的に関与し、その情報を収集しているだけであり、現状が続けばスクリーニングで発見された患者の追跡は極めて不十分になることが予想される。これを防止するためにも行政を中心とした患者追跡、あるいは診断の確定できない精検者に対する調査や、患者情報を管理する情報管理センターのようなものが必要であると考えられる。

5) 山梨県における先天性副腎過形成、クレチン症マス・スクリーニングの実態調査 (大山)

山梨県において先天性副腎過形成、クレチン症マス・スクリーニングの実態調査を行い、マス・スクリーニング陽性例のなかで診断の確定した例と小児慢性特定疾患申請例を過去5年間にわたって照合した。その結果、先天性副腎過形成は1例、クレチン症は7例発見され、マス・スクリーニングからの診断確定例と小児慢性特定疾患申請例は完全に一致していた。マス・スクリーニング陰性例の中に、その後先天性副腎過形成症あるいはクレチン症と診断された、所謂false negative例は存在しなかったと推測される。マス・スクリーニング陽性例と小児慢性特定疾患申請例を照合するような管理体制を検討していくことは、マス・スクリーニングシステムの情報収集上有用性が高いと考えられる。

6) 新生児副腎過形成症マス・スクリーニングで発見された患者の追跡ならびに医療システムの確立 (五十嵐)

新生児マス・スクリーニングで発見される副腎過形成症の追跡にあたっては、小児内分泌疾患の診療を専門としない医療機関に対する支援システムを考慮する必要がある。そこで静岡県における副腎過形成症マス・スクリーニングの現状把握を行い、次のような結果を得た。1)追跡・医療システムとして精査対象者がすすめられた精査機関以外の医療機関の受診を希望する場合には、当該医療機関に対して直ちにチェックすべき検査項目、臨床症状を記載したチェックリストを急送し、その結果に基づいて直ちにとるべき医療行為の助言を行えるシステムを確立する。2)急性副腎不全発症時の治療法等の記載された治療カードを発行する。3)患者のプライバシー保護のためには、本システムが医療以外の目的に用いられることのないように保護措置が必要である。4)本システムを継続して維持していくためには、自治体の公共事業とし、法的ならびに経済的基礎を有する措置が必要である。

7) 神奈川県における神経芽細胞腫マス・スクリーニングとくに連絡会の発足について (角田)

神奈川県は横浜・川崎・横須賀の3政令都市があり、各々でシステムも多少異なるため、神経芽細胞腫マス・スクリーニング体制がやや複雑となる。以上の複雑な体制を整理し、かつ情報交換を行って関係者の連絡を密にすることを目的として、1994年1月25日神奈川県衛生部健康普及課主催による「第1回神経芽細胞腫マス・スクリーニング連絡会」が開催された。出席者は学識経験者5名、行政関係(神奈川県・横浜市・川崎市・横須賀市)8名、検査機関代表8名、合計21名である。報告事項は地区別に(1)MS受診率(2)精密検査児数と神経芽細胞腫患児数(及びその頻度)である。問題点として未受診者チェック、地区別発見率の差もあげられた。また今後の問題点としてMSの時期の再検討も行われ一応の成果を収めた。

8) マターナルPKUの予防対策 (青木)

マターナルPKUに対する問題点を把握する目的で、スクリーニングで発見された女児のPKU85例および高フェニルアラニン血症45例の主治医に、患者の現在の追跡状況、治療体制のあり方などについてのアンケート調査を実施し、61.5%の回答率を得た。定期的に通院している症例は、PKU79%に対して高PHE血症は41%であり、通院しなくなった理由には様々な家庭の事情があるようであったが、住所の変更や治療の必要性に対する両親の理解不足などの回答も多かった。高PHE血症でもマターナルPKUの原因となりうるということが明らかにされてきたので、その為の治療基準の設定、治療を中断しないような家族への説明を十分に行う必要があること、などの意見が寄せられた。高PHE血症は良性の疾患であるという認識がこれまで医師や家族の中にもあり、より一層慎重な追跡が重要であるという事が強調されていた。

9) マターナル PKUの予防システムに関する検討—文献検討による考察— (島田)

「マターナルPKU」をキーワードに、国内外の文献検索を行い、マターナルPKU予防システムに関する記載について検討した。マターナルPKU予防については、妊娠前より制限食治療を始めるために、妊娠可能期までの患者追跡が必要で、本人や家族の疾患への理解が重要であるといわれている。しかし特に高フェニルアラニン血症で、追跡から離れてしまう症例の存在が問題となっている。文献上この点について、患者登録制が有用であるが追跡されない症例も存在し、マス・スクリーニング開始前に出生した女性や、追跡から離れた症例への対応として、原因不明の精神遅滞児をもつ母親に対する再スクリーニングが提案されていた。また本人や家族に対するカウンセリングと疾患についての教育体制づくりの重要性が指摘され、成人患者に対しても公的援助が必要であるとしていた。今後マターナルPKU予防システムを確立する際に、これらが参考になると考える。

10) PKU女性及びその両親のマターナルPKUに関する意識調査 (一色)

マターナルPKUの意識調査を、PKU親の会の協力を得て女性PKU患者を持つ全国の115家族に対し、両親だけでなく本人(中学生以上)にもアンケートを実施した。両親の回答率は58%で、本人からは女性患者70人中13歳から33歳まで27人から回答が得られ、このうち5人が既婚者であった。結婚・出産については両親・本人とも70~80%が希望しており、逆に希望しない理由としては、食事治療の困難なことや子供に障害がでる不安などがあげられ、マターナルPKUに対する治療上の問題が浮き彫りにされた。マターナルPKUという言葉に対する意識としては、未婚の患者で32%、既婚の患者でも60%程度しか聞いたことがないとしており、マターナルPKUの患者に対する説明を主治医やPKU親の会などを通じて積極的に行う必要があると思われた。PKU新生児マス・スクリーニングにより正常に発達したPKU女性が毎年10人程度結婚適齢期を迎え、今世紀中に100人程度の女性が結婚しマターナルPKUの問題に直面すると予想されるため、この分野の臨床的・基礎的研究を引き続き行うと共に、早急なマターナルPKUの治療に対する対策が必要であると考えられた。

11) De novo変異で発症した21水酸化酵素欠損症の一家系 (藤枝)

21水酸化酵素 (P450c21)欠損症は常染色体劣性の遺伝形式をとり、その発症例頻度は約1.5万人に一人と高い。P450c21遺伝子はHLA Class III領域に存在しHLAと密に連鎖している。今回同胞3名がHLA haplo-identicalであるが第2子のみが本症を発症した一家系を経験した。両親、同胞に内分泌学的検査及びP450c21遺伝子解析を行い第2子がDe novo変異で発症したことを確認したので報告する。P450c21遺伝子解析にて発端者は第2 Intron, 第4 Exonのヘテロ接合体であったが姉弟では第4 Exonの変異のみであった。保因者と推定される両親では、父親のみ第4 Exonの変異をもち、母親には変異は同定されなかった。このことは本家系において第2 Intronの部分にDe novo変異が起こり第2子に本症を発症させたものと推測される。21水酸化酵素 (P450c21) 欠損症においてDe novo変異の存在は本症の遺伝相談上極めて重要である。

12) 新生児21-ヒドロキシラーゼ欠損症のGCMSによる確定診断-マス・スクリーニング陽性例の鑑別診断におけるGCMS-SIM法の有用性 (松尾)

先天性副腎過形成マス・スクリーニング無症状陽性例の事後処理について一定の方式は確立していない。今回われわれは、GCMS-SIM法 (HP5890A/HP5971A) 尿steroid profile分析 (spot尿試料0.5 - 5ml) により、a)21水酸化酵素欠損症7 (21OHD, 男4女3, 日齢1~21, 成熟児, 有症状, 治療前) 例, b)新生児マス・スクリーニング偽陽性13 (男6女7, 日齢7~31, 成熟児, 無症状) 例, c)対照24 (男12女12, 日齢4~32, 成熟児) 例において、3種の17-hydroxyprogesterone代謝物, 20 α -pregnanetriol (20 α PT), pregnanetriolone (Ptl), 11oxo-17 α -hydroxypregnanolone (11o17HP) の尿中排泄量を測定した。尿中20 α PT排泄量, a)0.7~41.3, b)0.02~1.0, c)0.04~0.8mg/gCRTNN, 尿中Ptl排泄量, a)1.1~40.0, b)<0.2, c)<0.2mg/gCRTNN, 尿中11o17HP排泄量, a)0.6~6.6, b)<0.06, c)<0.06mg/gCRTNNであった。本法により、新生児早期に21OHDと偽陽性例は明瞭に鑑別し得ることが示された。

13) 1歳半健診を利用した神経芽細胞腫再マス・スクリーニング (角田)

神経芽細胞腫の中には、カテコールアミン代謝が未熟なVMA, HVA非産生型が存在し、そのような例は予後不良といわれているものの、現行のマス・スクリーニングでは発見できない。今後このような例も発見するために、尿中VMA, HVAのほかにも有用な腫瘍マーカーではないかとの報告のあるドパミンと、さらに

尿補正のためのクレアチニンを含めた同時測定法を開発した。尿中ドパミンは酸性尿の場合は比較的安定であるが、中性さらにアルカリ性であるほどその劣化が大きくなるため、採尿後直ちに尿を酸性に保たなければならぬ。この尿の安定化剤として酒石酸を使用した。ドパミン測定法としての本法は他法との相関も良く、横浜市16保健所のうち1保健所内の1歳半の幼児の再スクリーニングに試行中である。平成4年12月から1年間で1,345検体を本法により生尿で検査した。一方、別の2保健所内の1歳半の幼児については従来の方法により濾紙尿で再スクリーニングしている。濾紙尿の場合ドパミンは定量していない。こちらは平成3年10月からはじめ3,545検体を検査した。しかしいずれからも患児の発見はまだない。

14) 神経芽腫97例の検討—当センターにおける1985～1993年のスクリーニング発見および非スクリーニング症例— (角田)

1985年マス・スクリーニング (MS) 実施以後、当センターで診断された神経芽腫につき、MS発見例と非MS例を特に臨床的特徴につき比較検討した。MS例は56例であり、病期別ではI, II期70%, III期28%, IV期2%と大部分は非進行例であった。全例生存している。非MS例は41例で、治療は厚生省班プロトコールで行い、症例によりBMTも施行した。非MS例の中で1)MSを受けたが陰性で発症したもの15例：I, II期20%, III期7%, IV期73%と大部分は進行例であった。進行例の約半数にN-mycの増幅がみられた。予後はdisease free (DF) 生存5例、腫瘍(+)生存5例、死亡5例であった。2)MS未受検例または不明例は21例：I, II期33%, III期10%, IV期57%。予後はI, II, III期の9例は全例生存。IV期12例のうちDF生存1例、腫瘍(+)生存6例、死亡5例。3)MS受検前の6カ月未満の症例：5例ありI期1例、III期3例、IVs期1例で全例生存。MS例の予後はきわめて良好で、I, II期には腫瘍摘出のみでよく、化学療法、放射線療法は不必要である。一方、非MS例は進行例が大部分であり、特にMS陰性例は強力な治療にも拘わらず予後不良例が多かった。今後このような症例の腫瘍生物学的特性の研究、早期発見方法、新しい治療法の開発が必要である。



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



(1)研究目的

小児期マス・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。したがって、ただ患児を発見するだけでなく追跡調査によって、マス・スクリーニングで発見された患児がどの程度健康な成人になっているか、すなわち、真の治療効果を把握する必要がある。さらに、マス・スクリーニングで発見され、治療により妊娠可能な正常女性になっても治療の中止あるいはコントロール不良状態で妊娠するとマターナルPKUのような障害児が生まれる。妊娠前から適切な指導・治療がなされなければならない。また、テクノロジー・アセスメントによってマス・スクリーニング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、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、そのためには追跡調査が不可欠である。

わが国の小児期マス・スクリーニングシステムの中で患者の発見・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多くの地域で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この重要な追跡調査システムは発見・診断・治療システムに比して全国的に十分に確立・運営されているとはいえない。また、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を保護することが必須である。

そこで、本分担研究班では、最近、開始された先天性副腎過形成症マス・スクリーニングをモデルにして、発見された患児の長期追跡はどのようにして行うか、長期追跡の際、プライバシー保護、インフォームドコンセントはいかにして行うか、またマターナルPKUの予防はどのようなシステムで行えば良いかなどを中心にして研究を企画した。