

先天性副腎過形成症の全国追跡調査システムに関する研究

(分担研究：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)

黒田泰弘¹⁾、青木菊麿²⁾、五十嵐良雄³⁾、猪俣弘明⁴⁾、一色玄⁵⁾、
大山建司⁶⁾、諏訪城三⁷⁾、島田司己⁸⁾、下澤和彦⁹⁾、角田昭夫⁷⁾、
中島博徳⁴⁾、藤枝憲二¹⁰⁾、松尾宣武¹¹⁾

〔要旨〕

マス・スクリーニングによって発見された患児にとって長期間にわたる追跡調査はきわめて重要である。本年度はプライバシー保護を重視し、先天性副腎過形成症マス・スクリーニングで発見された要精査児を追跡調査した。まず研究班から全国の検査機関へ要精査児数だけを問い合わせ、追跡調査用紙を検査機関を介して主治医へ送付した。主治医は患児保護者の同意を得て調査用紙を研究班に送付した。この方法では94%の検査機関の協力が得られた。しかし、調査用紙の回収率は約45%であった。回収率を改善するためには、都道府県・政令市毎に行政機関を中心にしたマス・スクリーニングに関する委員会を設置し、その地域の患児を追跡・把握することが最も重要である。

見出し語：先天性副腎過形成症、マス・スクリーニング、追跡調査

〔はじめに〕

小児期マス・スクリーニングシステムは、患児を発見するマス・スクリーニング検査と発見された患児を長期にわたって追跡する追跡調査とからなる。前者は派手で、短期間で完了する。一方、後者は地味で、長期間の地道な努力を要するが、患児にとってはきわめて大切である。

わが国において、1977年から開始され

たフェニルケトン尿症など新生児・乳児マス・スクリーニング検査は行政機関を中心にして採血機関、検査機関、精査機関の相互協力により比較的円滑に実施されている(図1)。しかし、発見された患児の追跡調査システムは十分に確立・運営されているとはいえない(図1)。

そこで、本分担研究班(研究班)は、昨年度、先天性副腎過形成症(副腎過形成)

-
- 1)徳島大学小児科 2)母子愛育会総合母子保健センター 3)浜松医科大学小児科
4)帝京大学市原病院小児科 5)大阪市立大学小児科 6)山梨医科大学小児科 7)神奈川県立こども医療センター
8)滋賀医科大学小児科 9)東京医科歯科大学小児科
10)北海道大学小児科 11)慶応義塾大学小児科

マス・スクリーニングをモデルにして全国追跡調査システムの確立を試み、約60%の患児を把握しえた¹⁾。本年度は、昨年度作成した追跡調査票を簡略化し、患児のプライバシー保護を重視したシステムで追跡調査した。昨年度より多くの検査機関、特に大都市の検査機関の協力がえられたが、約40%の患児しか把握できなかった。

〔対象および方法（図2）〕

1992年度新生児マス・スクリーニングによって、わが国で発見された副腎過形成児を調査対象とした。昨年度と異なり、全国都道府県・政令市（都府県）の52検査機関へ要精査児数だけを問い合わせ、検査機関から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。主治医は患児の保護者から同意をえて調査用紙を研究班に送付した。追跡調査用紙は昨年度、作成したものを簡略化した（追跡調査用紙1、2）。

〔結果〕

都府県の52検査機関中49機関（94%）の協力がえられた（表1）。特に、大都市の検査機関の協力がえられやすかった。各検査機関がカバーする新生児数から算出した新生児把握率は94.8%であった（表1）。

検査機関から回答があった要精査児数は399名であり、399名中、50名は患児、24名は経過観察中、27名は不明、すなわち精査機関から結果報告がない新生児であった（表2）。

患児、経過観察中、および不明、計101名の主治医に検査機関を介して調査用紙を送付した。主治医から回答があった新生児数は45名（45%）であり、患児は23名で

あった（表3）。

検査機関を介して主治医に送付された調査用紙が100%回収された完全把握自治体はわずか24%であった（表4）。多くの検査機関の協力がえられたにもかかわらず、昨年度に比して主治医からの調査用紙の回収率は低かった。

〔考察〕

フェニルケトン尿症の新生児マス・スクリーニングの有効性は明らかであるが、マス・スクリーニングで発見された患児の中にもIQの低い症例がかなりみられ、フォローアップの悪さも推測される²⁾。また報告されているマス・スクリーニングで発見された患児の治療成績は比較的短期間のものであり長期間の治療成績の調査が望まれる。

マス・スクリーニングは発見された患児が心身共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、真の治療効果度を把握する必要がある。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、患者発生頻度、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。

患児の追跡調査では、ただ単に生命予後およびIQの良否だけではなく例えば微細神経症状 (soft neurological sign) の有無等きめ細かい調査もなされなければならない。マス・スクリーニングで発見され、6歳以上に達したクレチン症児では感覚と運動のフィードバックを利用する能力や論理的、

抽象的思考能力が低く、指示に従う能力が高かったことが報告されている³⁾。先天性副腎過形成症では治療開始が遅れたり、コントロール不良が続いた例では性中枢の成熟が進んでしまっているため適切な治療を開始しても中枢性思春期早発症を発症する⁴⁾。また女児例では行動や性格が男っぽくなる例が少なくない⁴⁾。

ガラクトース血症女児では卵巣機能障害をきたすことが報告されている⁵⁾。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例で妊娠するとマターナルPKUのように障害児が生まれる⁶⁾。妊娠前から適切な指導・治療がなされなければならない。このように長期追跡調査は患児にとっても、またマス・スクリーニングを推進するためにもきわめて重要である。

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^{6,7)}。先天代謝異常症5疾患は母子愛育会総合母子保健センター（青木部長）が追跡調査機関の役割を果たし、治療ミルクの使用状況把握によってえた情報を基に全国レベルでの追跡調査を行っている^{2,8)}。また、神経芽細胞腫児は日本小児がん研究会神経芽細胞腫委員会に登録・集計されている。しかし、クレチン症は中島・猪俣ら⁹⁾が、また副腎過形成は諏訪ら¹⁰⁾が全国の協力施設と共に追跡調査を行っているに過ぎない。

研究班では、昨年度、諏訪らが現状に即した種々の追跡調査システムを提案した¹¹⁾。また副腎過形成マス・スクリーニングをモデルにして全国追跡調査システムの確立を試み、約60%の患児を把握しえた¹¹⁾。本年度は、患児のプライバシーをいっそう重視したシステムで追跡調査した。昨年度に比して大都市の検査機関の協力もえられたが、患児把握率は約40%に低下した。

追跡調査においては効率が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。しかし、一つの追跡調査機関が患児のプライバシーを保護しながら全国的規模の情報を効率よく収集することは極めて困難である。特にクレチン症および先天性副腎過形成症児では、ホルモン剤投与により治療されるので、フェニルケトン尿症などとは異なり多数の医療施設で治療・経過観察されており、追跡調査は一層困難である。そこで、都府県ごとに行政機関を中心にして採血機関、検査機関、精査機関からなるマス・スクリーニング連絡・協議会を何らかの形で設置し、その地域でのマス・スクリーニングに関する諸問題を協議すると共に、マス・スクリーニングで発見された患児を把握し、全国長期追跡調査事業に参加するよう厚生省の指導が望まれる（図3）。

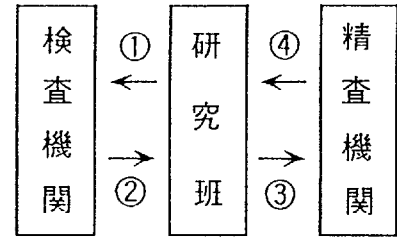
〔文献〕

- 1)黒田泰弘・他：厚生省心身障害研究：マス・スクリーニングシステムの評価方法に関する研究、平成4年度研究報告書、24-29頁、1993
- 2)青木菊麿、和田義郎：小児科、27：1561-1569、1986
- 3)猪俣弘明・他：日児誌、98：33-38、

1994

- 4) 諏訪城三：マス・スクリーニングと小児保健、小児保健シリーズNo.35：46-59, 日本小児保健協会, 1990
- 5) Waggoner, D.D., et al. : J. Inher. Metab. Dis., 13: 802-808, 1990
- 6) 住吉好雄：産婦人科治療、67: 489-495, 1993
- 7) 芳野信・他：厚生省心身障害研究：代謝疾患・内分泌疾患等のマス・スクリーニング、進行阻止及び長期管理に関する研究、平成3年度研究報告書、133-135頁、1992
- 8) 青木菊麿、木野加代子：同上、平成元年度研究報告書、11-13頁、1990
- 9) 猪俣弘明・他：同上、平成2年度研究報告書、47-50頁、1991
- 10) 諏訪城三・他：同上、平成3年度研究報告書、71-74頁、1992
- 11) 諏訪城三・他：厚生省心身障害研究：マス・スクリーニングシステム野評価方法に関する研究、平成4年度研究報告書、9-23頁、1993

平成4年度



平成5年度

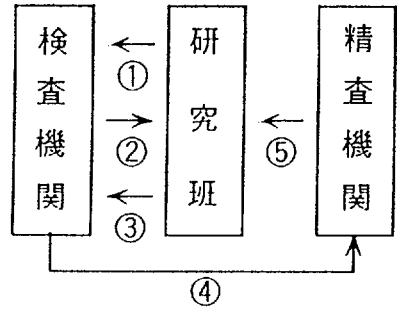


図2 追跡調査方法

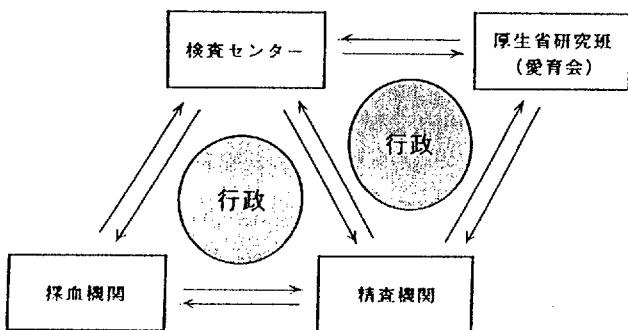


図1 マス・スクリーニングシステム

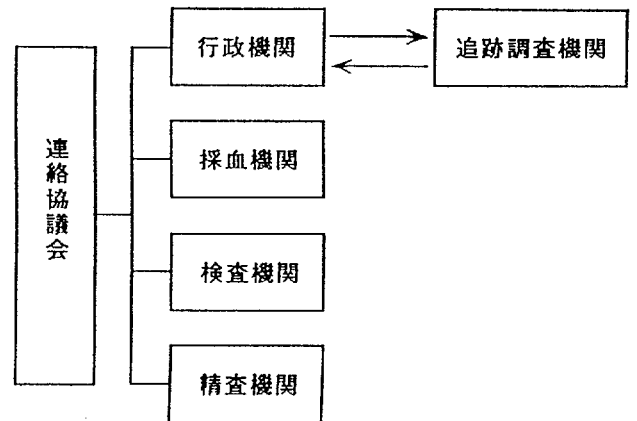


図3 マス・スクリーニング連絡協議会

追跡調査用紙 1 (平成4年度)

マススクリーニングによる先天性副腎過形成の追跡調査用紙 (1)

記入年月日 平成 年 月 日

記入者名 _____

所属名 _____

①

患者氏名 _____

貴施設での病歴No. _____

生年月日 平成・昭和(199 年) 年 月 日生

[I] 出生期状況

- 1 在胎週数 _____ 週 _____ 日
- 2 出生時体重 _____ g
- 3 出生時身長 _____ cm
- 4 出生時胎位 (1) 胎位
(2) 背位 (① 臀位, ② 足位, ③ 複合背位, ④ その他)
(3) 不明
(4) その他: ① 横位, ② _____
- 5 分娩状況 (1) 経膈分娩
① 自然分娩, ② 誘発分娩, ③ 吸引分娩, ④ 鉗子分娩,
(2) 帝王切開
(3) 不明
- 6 新生児死亡 (1) あり, (2) なし, (3) 不明

[II] スクリーニング検査に関する事項

- 1 マススクリーニングを受けた地域 (都道府県名) _____

- (4) 哺乳力低下 (a あり, b なし, c 不明)
- (5) 嘔吐 (a あり, b なし, c 不明)
- (6) 下痢 (a あり, b なし, c 不明)
- (7) 脱水 (a あり, b なし, c 不明)
- (8) 末梢循環不全 (a あり, b なし, c 不明)
- (9) 痙攣 (a あり, b なし, c 不明)
- (10) ショックまたは前ショック状態 (a あり, b なし, c 不明)
- (11) 色素沈着増強
① 全身びまん性 (a あり, b なし, c 不明)
② 外陰部 (a あり, b なし, c 不明)
③ 乳輪部 (a あり, b なし, c 不明)

③

[IV] 診断

- (1) CAHの胎児診断
① 試みられなかった
② 試みられたが、CAHの診断はつかなかった(不明、保留を含む)
③ 試みられて、CAHの診断(疑いを含む)がついていた。
④ 出生前(胎児期)にCAHの治療を行った。
デキサメソゾン使用期間: 妊娠第 _____ 週 日 ~ 妊娠第 _____ 週 日まで
- (2) 新生児期の診断
① 21-水酸化酵素欠損 単純型
② 21-水酸化酵素欠損 複発変異型
③ 21-水酸化酵素欠損 病型未定
④ その他の病型:

[複発変異型とした診断の根拠: _____]

(3) 新生児期以後の診断名の変更

- ① あり: 変更日 昭和・平成(199 年) 年 月 日
変更した病名・病型: _____
- ② なし

[V] 治療開始日

平成・昭和 年(199 年) 月 日

2 濾紙血17-OHP値

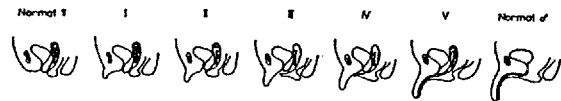
	① 採血日	濾紙17-OHP (ng/ml全血)	
		② 直接法	③ 抽出法
(1) 第一回採血	平. 昭 年 月 日		
(2) 再採血	平. 昭 年 月 日		

(17-OHP値はng/ml全血相当で記入してください。)

②

[III] 初診時状況

- 1 初診日 平成. 昭和 年 月 日 (年齢: 月 日)
- 2 受診の理由
(1) スクリーニング結果が陽性のため受診(呼び出し)となった。
(2) スクリーニングの結果が分る前にすでに他の理由で受診しているが、CAHの診断はついていなかった。
(3) スクリーニングの結果が分る前にすでに他の理由で受診しており、CAHの診断がついていた。
(4) すでに受診していた理由:
① 半陰陽, ② 皮膚色素沈着, ③ 体重増加不良, ④ 哺乳不良, ⑤ 脱水, ⑥ 下痢,
⑦ 嘔吐, ⑧ 末梢循環不全, ⑨ ショック, ⑩ 同胞にCAHがあったため
⑪ その他: _____
- 3 初診時症状
(1) 体重 _____ g
(2) 身長 _____ cm
(3) 外生殖器異常 ① 男児: 陰茎肥大 (a あり, b なし, c 不明)
② 女児: 下唇のどれに相当するかを○で囲ってください。



(cited from V.A. Prader: Helv Paediatr Acta 1954;9:231.)

[VI] 性(sex)について

- (1) 染色体の性(核型)
① 未施行
② 46, XX
③ 46, XY
④ その他の核型: _____
- (2) 戸籍上の性
① 初回(新生児期)の届出の性 (a 男, b 女)
② その後戸籍上の性変更を (a 行った, b 行っていない)
変更したのは 昭和・平成 年(199 年) 月 日
性別 (歳 月 日)

④

[VII] 家族歴

- (1) 両親の血縁結核 ① あり, ② なし, ③ 不明
- (2) 同胞に乳幼児期の突然死 ① あり, ② なし, ③ 不明
- (3) 同胞 _____ 名 中本児は第 _____ 子
- (4) 同胞にCAH ① あり (_____ 名)
② なし
③ 不明

[VIII] 合併疾患

- (1) なし,
- (2) あり

① 病名: _____
(発症 平成・昭和 年 月 日)

② 病名: _____
(発症 平成・昭和 年 月 日)

マススクリーニングによる先天性副腎過形成の追跡調査用紙(2)
 - 初期の検査(未治療時) -

⑤

記入年月日 平・昭 年 月 日
 記入医師名 _____ 所属名 _____

患者名 _____ : 貴病院の病歴No. _____

入院年月日(平・昭 年 月 日)

治	年月日 (初診時未治療時)	治療中の		年月日 (治療開始直前)
		最高値	最低値	
ファクタリフ 薬剤名	量(mg/日)	-----	-----	-----
	量(mg/日)	-----	-----	-----
ヒドロコルチゾン 薬剤名	量(mg/日)	-----	-----	-----
	量(mg/日)	-----	-----	-----
NaCl内服 量(mg/日)	-----	-----	-----	-----
輸液の有無	-----	-----	-----	あり, なし
身長 (cm)	-----	-----	-----	-----
体重 (g)	-----	-----	-----	-----
血圧	-----	-----	-----	-----
血清	Na (mEq/L)	-----	-----	-----
	K (mEq/L)	-----	-----	-----
	Cl (mEq/L)	-----	-----	-----
	17-OHP (ng/ml)*	-----	-----	-----
漿	ACTH (pg/ml)	-----	-----	-----
	PRA (ng/ml/hr)	-----	-----	-----
	PRC	-----	-----	-----
検査値	21-OHP (ng/dl)	-----	-----	-----
		-----	-----	-----
尿	17-KS mg/()E	-----	-----	mg/()E
	11-deoxyKCS/11-oxyKCS比	-----	-----	-----

* 17-OHPの測定は[R1A, R1B]のいずれかをチェックして下さい。
 E mg/日, mg/L, mg/gr, Cr. のいずれであるかをご記入下さい。

追跡調査用紙2 (平成5年度)

マススクリーニングによる先天性副腎過形成の追跡調査用紙(初回)

②

記入年月日 199 (平成)年 月 日
 記入者名 _____ 所属名 _____

患者氏名 _____ 貴病院の病歴No. _____
 生年月日 199 (平成)年 月 日生

(I) 出生時状況
 1 在胎週数 _____ 週 日 2 出生時体重 _____ kg

(II) スクリーニング検査に関する事項
 1 マススクリーニングを受けた地域(都道府県名) _____
 2 スクリーニング検査実施機関名 _____
 3 検査薬17-OHP値

	採血日	濃度17-OHP (ng/ml) 全血, 血清		全血相当か, 血清相当かを必ずご記入ください。(不確かな場合には, 検査機関にお問い合わせください。)
		濃度17-OHP	検出値	
(1) 第一回採血	年 月 日			
(2) 再採血	年 月 日			

(III) 性別高性徴 ①男児: 陰嚢肥大 (a あり, b なし, c 不明) ②女児: 下唇のどりに相当するかを O で囲ってください。

Normal S I II III IV V Normal F

(cited from V.A. Prader: Helv Paediatr Acta 1954;9:221.)

(IV) 出生時状況(他の医療機関で CRIと診断された場合は, その時の状況)
 1 診断日 (1) CRIと診断された医療機関の初診日: 199 (平成)年 月 日
 (2) 現在受診中の医療機関の初診日: 199 (平成)年 月 日
 2 受診した理由
 (1) スクリーニング結果が陽性のため受診(呼び出し)となった。
 (2) スクリーニングの結果が分る前に, 他の理由で受診していた。
 すでに受診していた理由: _____

(V) 検査所見(治療前)
 (1) 血清 Na _____ mEq/L, (2) 血清 K _____ mEq/L, (3) 血清 Cl _____ mEq/L, (4) 17-OHP _____ ng/ml,
 (5) 血清 ACTH _____ pg/ml, (6) PRA _____ ng/ml/hr (又は, PRC), (7) 21-OHP _____ ng/dl
 (8) 21:17-OHP _____ ng/dl, (9) 尿 17-KS _____ mg/_____, (10) 尿 11-deoxyKCS/11-oxyKCS比 _____

(VI) CRIの病型診断(出生時)
 (1) 21-水酸化コルチゾン欠損: ① 単純型, ② 複雑型(塩化水とした理由: _____) ③ 非塩化型, ④ 病型未定
 (2) その他の CRI(欠損酵素名): _____

(VII) 初期時状況(他の医療機関で CRIと診断された場合は, その時の状況)
 1 診断日 (1) CRIと診断された医療機関の初診日: 199 (平成)年 月 日
 (2) 現在受診中の医療機関の初診日: 199 (平成)年 月 日
 2 受診した理由
 (1) スクリーニング結果が陽性のため受診(呼び出し)となった。
 (2) スクリーニングの結果が分る前に, 他の理由で受診していた。
 すでに受診していた理由: _____

3 初期時症状
 (1) 体重 _____ kg (2) 身長 _____ cm
 (3) 血圧 _____ / _____ mmHg (4) 哺乳力低下 (a あり, b なし, c 不明),
 (5) 嘔吐 (a あり, b なし, c 不明), (6) 下痢 (a あり, b なし, c 不明)
 (7) 末梢循環不全 (a あり, b なし, c 不明), (8) 脱水 (a あり, b なし, c 不明),
 (9) シンク状態 (a あり, b なし, c 不明)
 (10) 色素沈着 ① あり (a 全身びまん性, b 外陰部, c 乳輪部) ② なし, ③ 不明

(VIII) 性別について
 (1) 戸籍上の性 ① 初回の届け出 (a 男, b 女) ② 現在の戸籍上の性 (a 男, b 女) ③ 変更年月日: 199 (平成)年 月 日
 (2) 染色体の性 (D 未確定, ② 陽性(検査日 199 (平成)年 月 日) ③ 陰性 (45, XX 45, XY その他: _____))

(IX) 家族歴
 (1) 両親の血縁関係 (a あり, b なし, c 不明)
 (2) 両親にCRI ① あり (_____ 名), ② なし, ③ 不明
 (3) 両親に突然死 ① あり (_____ 名), ② なし, ③ 不明
 (4) 両親(本児を含む) _____ 名 中 本児は 第 _____ 子

(X) 治療
 (1) 治療開始日 199 (平成)年 月 日
 (2) 初期(治療開始後 4週間まで)の治療に使用した薬剤 ① 精糖, ② ハイドロコルチゾン, ③ フロリナフ ④ その他: _____
 (3) その後の服用薬 ① ハイドロコルチゾン, ② フロリナフ, ③ その他: _____

表1 検査機関からの回答のまとめ

	平成4年度	平成5年度
依頼した検査機関数	52	52
回答あり	45 (87%)	49 (94%)
協力できる	44	46
協力できない	1	1
未回答	7	3
検査総数	946,191/1,223,186 (77.4%)	1,145,704/1,208,989 (94.8%)

表2 平成5年度検査機関からの回答のまとめ

検査総数	1,145,704/1,208,989 (94.8%)
精査数	399
患者数	50
偽陽性	293
その他	
経過観察中	24
死亡	5 (4例極小未熟児)
不明	27

表3 精査機関からの回答のまとめ

	平成4年度	平成5年度
調査用紙送付機関数	69	—
新生児数	89	101
回答を得た新生児数	59 (66%)	45 (45%)
患者数	40	23
偽陽性、観察中	19	22

表4 完全把握自治体のまとめ

	平成4年度	平成5年度
完全把握自治体	24 / 54 (44%)	13 / 54 (24%)
新生児把握率	430,259 / 1,223,186 (35%)	366,150 / 1,208,989 (30%)
患児発見頻度	24 / 430,259 (1 / 17,927)	16 / 366,150 (1 / 22,884)



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



〔要旨〕

マス・スクリーニングによって発見された患児にとって長期間にわたる追跡調査はきわめて重要である。本年度はプライバシー保護を重視し、先天性副腎過形成症マス・スクリーニングで発見された要精査児を追跡調査した。まず研究班から全国の検査機関へ要精査児数だけを問い合わせ、追跡調査用紙を検査機関を介して主治医へ送付した。主治医は患児保護者の同意を得て調査用紙を研究班に送付した。この方法では 94%の検査機関の協力が得られた。しかし、調査用紙の回収率は約 45%であった。回収率を改善するためには、都道府県・政令市毎に行政機関を中心にしたマス・スクリーニングに関する委員会を設置し、その地域の患児を追跡・把握することが最も重要である。