

# 新しいマススクリーニングの開発に関する研究

— 昭和 58 年度研究報告総括 —

分担研究者 諏訪 城 三

(神奈川県立こども医療センター小児科)

## 研 究 計 画

現在、全国的に実施されている新生児マススクリーニングはクレチン症、PKU など 6 疾患であるが、十分な成果をあげつつあると評価されている。他方、検査技術、診断法、治療法の進歩に伴い、更に新しい諸疾患についてのマススクリーニングの実施が各方面から要望されてきた。そこで、これら疾患のうち近い将来にマススクリーニングを行う必要性の高い疾患で、しかも実施可能なものとしてどの様な疾患があるかを検討し、基礎的ならびに実用的な面から、新しいマススクリーニングを開発し、同時に早期の確定診断法と治療についても研究し、今後の政策的医療遂行に役立たせようと計画した。

## 研 究 経 過

先天性副腎皮質過形成 (CAH), 特に 21-水酸化酵素 (21-OHase) 欠損はマススクリーニングに新しく加えられる次の疾患として最優先して考えられるべきものと言われている。欧米や日本の一部ではすでに本症のマススクリーニングが研究的に、あるいは行政的に (札幌市) 実施されている。しかし検査方法には改良されなければならない点も少なくなく、またマススクリーニングの必然性の検討も残された部分があり、もしマススクリーニングが行われた場合の新生児期迅速確定診断法の確立の検討や疑診例の治療適応決定などいくつかの問題点も残されている。そこで本研究班としては CAH のマススクリーニングを第一テーマとして重点的に研究をすすめた。

もう一つの重要テーマとして、恐らく多くの症例が見落されている可能性があり、しかも早期診断により死亡や障害発生を避け得て、しかもマススクリーニングが可能であろうと考えられる尿素サイクルの先天性代謝異常症について研究をすすめた。

第三の疾患として、近年の小児外科の進歩により、早期診断されれば治療可能になった先天性胆道閉鎖をとりあげ、マススクリーニングの対象となり得るか、また早期発見が可能かなどについて研究を行った。

研究協力者による班会議は次の如く行った。

昭和 58 年 7 月 30 日 研究計画打合せ

昭和 59 年 2 月 9 日 研究成果報告ならびに今後の研究方針の検討

## 研 究 結 果

### 1. 先天性副腎皮質過形成 (CAH) の研究

CAH, 特に塩喪失型の出生直後から数週間の自然経過がどのようなものであるかを知ることは、本症のマススクリーニングを実施するに先立って大変重要なことである。しかし、その報告は多くない。諏訪らは新生児期、特に出生直後から臨床像と血液生化学、ホルモン値を追求した結果を報告した。マススクリーニングで発見された例ではないが、20例以上についての詳細な経過の要点は、塩喪失症状や低Na血症は生後10~14日頃に出現してくるものが多いこと、血中17-hydroxy progesterone (17-OHP) は日齢4以前に確実に高値を示し本症マススクリーニングの検査指標として最も優れていること、生後2~3週以後まで気付かれなかった例は重篤状態に陥ることを明らかにし、マススクリーニングの必要性と重要性を強調し、日齢4の採血による早期発見の可能性の高いこと、意義の大きいことを示した。田苗らも1例ではあるが濾紙血17-OHPの出生直後からの追跡経過を示し、17-OHP測定的重要性と有意義を示した。

血中17-OHPの測定がCAHマススクリーニングの最も良い指標であることは広く認められており、われわれの班研究でも異論はなかった。その測定にはRIA (radioimmunoassay) とEIA (enzyme immunoassay)がある。RIAは従来、 $^3\text{H}$ -17-OHPをトレーサーとした方法しかなかったが、諏訪らは $^{125}\text{I}$ -17-OHPを用いる方法を確立し、これは血清測定に用いて臨床的に有用なばかりでなく、濾紙血にも使用可能な点を示した。成瀬らは濾紙血を用いてのEIAによる17-OHP測定法の開発につき研究、エーテル抽出後の測定に比して直接法(抽出をしない)の方が高値を示すこと、低体重児で高値を示す例の多いことを示し、これは抗体の交叉反応によるもので、将来改良されるべきものとし、疑わしき新生児の診療システムも確立しておく必要性を強調した。田苗らもEIA法を検討、松浦らも濾紙血EIA法の検討を行い、エーテル抽出法での日齢5日の平均値 $2.1 \pm 1.9 \text{ ng/ml}$ としたが、低体重児では高値を示す例が多く、またcut off point設定も今後の検討課題とした。矢田らは直接法での濾紙血の $^3\text{H}$ -RIA法で3,328例の新生児スクリーニングを行い(静岡県西部地区、五十嵐、入江らと協力研究)、3例のCAHを発見したとした(発生頻度1/1,438)。しかし疑陽性も少なくとも(0.97%, 332/3,328)、今後の測定法改良の必要性のあることを示した。五十嵐らは矢田、入江などがスクリーニングで要精検とした児から3例の真性患者をどのようにして鑑別診断したかを報告。血中17-OHP、21-DOF (21-deoxycortisol)、尿中PT (pregnanetriol)、PTL (pregnanetriolone)の測定(必要に応じGC-MSを使用)が有用であるが臨床所見との対応も重要であること。診断までの迅速性について更に検討余地のあることを報告した。高杉らは札幌市でのCAHマススクリーニングの結果を示し、37,063出生中2例を発見、再採血率1.25%、要精検率0.1%であったとした。測定はEIAを用いたが、濾紙血抽出法の方が直接法より優れているが、自動化の工夫が必要であること、より特異

性の高い抗体作成が必要なことを指摘した。矢田らは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用い血清中17-OHP, 21-DOF その他のステロイド分析法の研究を行い、これを用いることによりマススクリーニングのrecall率低下, CAHの確定診断や病型診断に役立ち得る可能性を示した。

## 2. 尿素サイクルの異常

尿素サイクル酵素欠損症にはカーバミルリン酸合成酵素欠損症, オルニチン・トランスカーバミラーゼ欠損症, シトルリン血症, アルギニノコハク酸尿症, 高アルギニン血症などが知られている。北川らは Naylor らにより開発された寒天平板における *B. subtilis* MB 1047/16 の増殖を利用したスクリーニング法について、東京都新生児濾紙血での pilot study を行った。この方法は enzyme-multiple auxotroph assay と言われ尿素サイクル関連アミノ酸検出を行うものであるが、北川らの検討ではアルギニノコハク酸分解酵素欠損と高オルニチン血症のスクリーニングには適しているがシトルリン血症, 高アルギニン血症の検出には更に工夫する必要があることを指摘した。また川村らはコロナ電気MTP-12を用いる蛍光強度測定で濾紙血中アルギニノコハク酸を極めて鋭敏に検出する方法を報告し、マススクリーニングへの応用可能を示した。多田は簡易血中アンモニア測定キット（アミテストメーター）を用いて、ベッドサイドにおける血中アンモニア測定が high risk 児の高アンモニア血症診断に有用であることを示し、NICUの85例新生児重篤症のうち1例にオルニチントランスカーバミラーゼ欠損を見出したとした。その他周産期仮死, IRDSその他でも高アンモニア血症が29例もみられたとした。中島らは乾燥尿濾紙をHPLCを用いて分析し、尿中オロト酸排泄量を測定し、オルニチントランスカーバミラーゼ欠損, シトルリン血症, 高アルギニン血症などの尿素サイクル異常症の一部を発見することのできることを示し、乳児VMA尿スクリーニングと協力することで本症発見の手がかりが得られるとした。

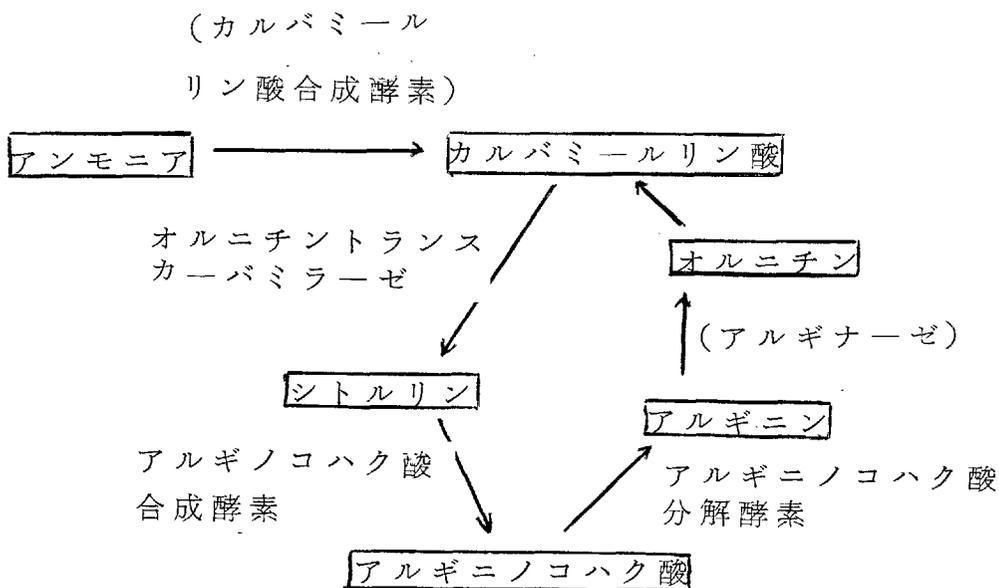
## 3. 先天性胆道閉鎖

先天性胆道閉鎖は約10,000出生に1人の割合で発生するとされており、生後60日以前に手術をすれば治癒率は90%にも達するまで小児外科は進歩している。しかるに、本症の特有症状である黄疸が早期から存在するにもかかわらず、胆道閉鎖を疑われて精査される例の大多数は生後60日以後のため手術成績不良例が現在でも多数あること、これを解消するためには新生児マススクリーニング、血中コール酸測定によるスクリーニングが必要であることを角田らは強調した。加藤らは濾紙血中グリココール酸（GCA）、ケノデオキシコール酸（CDCA）の測定がマススクリーニングに応用可能であろうとした。また鴨下ら（班員外の研究協力）も同様な結果を追加報告した。

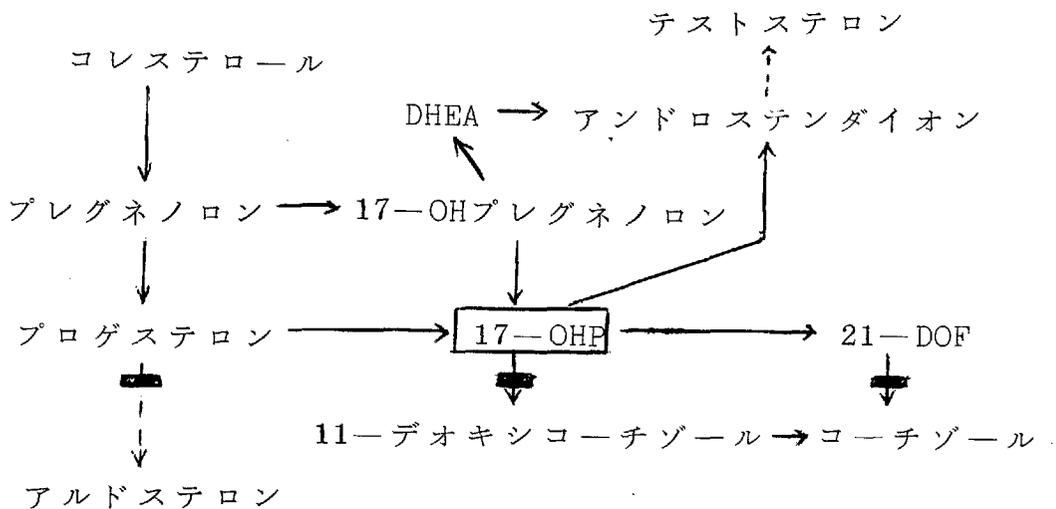
#### 4. 新しいマススクリーニング開発に伴うシステム化の検討

安達は全国検査センター48施設にアンケート調査をし、現在のスクリーニングシステムの問題点にふまえて、将来の新しいマススクリーニング追加への意識調査を行った。結論としては、①検査センターは新しいマススクリーニング開発に前向きである。②濾紙採血量増量をしなくても、 $\phi 3\text{ m}$ ディスク1~2個なら十分に対応できる。③再採血率は現行は0.96%であるが、新しい疾患を加えても全体で1%位に抑えるよう努力すべきである。④県単位毎の組織充実が必要である。⑤現行マススクリーニングシステムを大きく変動させないこと。⑥同一センターですべての検査が可能であること。などであった。

## 尿素サイクル



## 21-水酸化酵素欠損症CAH





## 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



### 研究計画

現在,全国的に実施されている新生児マススクリーニングはクレチン症,PKUなど6疾患であるが,十分な成果をあげつつあると評価されている。他方,検査技術,診断法,治療法の進歩に伴い,更に新しい諸疾患についてのマススクリーニングの実施が各方面から要望されてきた。そこで,これら疾患のうち近い将来にマススクリーニングを行う必要性の高い疾患で,しかも実施可能なものとしてどのような疾患があるかを検討し,基礎的ならびに実面的な面から,新しいマススクリーニングを開発し,同時に早期の確定診断法と治療についても研究し,今後の政策的医療遂行に役立たせようと計画した。