

# マススクリーニングシステムに関する研究

## 主任研究者報告

和田 義 郎

(名古屋市立大学小児科)

Guthrie 教授が新生児の微量の血液を用いた細菌増殖阻止試験 (Bacterial inhibition assay, 以下 BIA 法) によるマススクリーニングを提唱してから、今年で丁度 4 半世紀が経過した。アメリカ合衆国、カナダ、西ドイツ等の諸国ではこの提案に逸早く応えてスクリーニングシステムを発展させたが、日本では全国的に実施されたのは昭和 52 年秋であって上記の諸国に比較して立遅れの感は否めない。しかし、発足後の官民一体となった努力により昭和 57 年度には受検率は約 98% にも達し、毎年多数の患児を見出すなど大きな成果を挙げて、わが国の母子保健に関する施策の中でも重要な位置をしめるに至った。比較的短期間の内に十分の実績を挙げ得たことについては国際的にも極めて高い評価を得ていることを関係者各位とともによろこびたい。

この実績を踏まえて「マススクリーニングシステムに関する研究班」が厚生省心身障害研究の一環として昭和 58 年度から新しく編成され、研究を続けている。もとより新生児マススクリーニングに関する研究班はこれが最初のものではなく、遠く昭和 42 年から多くの研究者の協力により連綿と継続され、将来のマススクリーニング実施に備え慎重なパイロットスタディを繰返してきた。今日のスクリーニングが大きなトラブルもなく発展を続けて来られた蔭には、それ以前の約 10 年に亘る行政担当官と研究者間の地道な努力と協力があって初めて実ったものであることを忘れることは出来ない。しかし、反面において発足当時は予想出来なかった種々の新しい問題が生じていることもまた真剣に受けとめ、それを再び克服して国民の期待に応えなければならない役割をも担うものである。そのためには研究のテーマが次第に分散し、いろいろの研究班に分れて所属する傾向にあったマススクリーニングの研究者達が一堂に会して討議し、衆智を集めて成果を挙げるこそ望ましい形であるとしてこのような研究班の編成が行われたものである。発足初年度は主に現状における問題点を指摘することに重点をおき、2 年目に当る今年度はそれらの点を是正するための討論や試みにウエイトを置いた。3 年目の昭和 60 年度報告書ではマススクリーニングの展開および改善に関する提言を中心に記載する予定である。

心身障害に対する事後の対応策はそれ自体まことに重要で片時もゆるがせには出来ないが、現行のマススクリーニングのような方法で心身障害の発生が予防される時、社会に与えるインパクトは健康上のみならず、経済的にも、また社会の活力となる生産力の上からも非常に大きなものがある。その点で今後も新生児マススクリーニングは長く継続されなければならないが、それと同時に絶えずその成果を見直し、正しく評価して行くために、その裏付けとなる「マス

スクリーニングシステムに関する研究班」の共同研究の意義をこの機会に強調しておきたい。

### (1) 先天代謝異常に関する研究

足趾穿刺によって滲み出る微量の血液を BIA 法に用いることで、特定のアミノ酸の含有量を半定量的に判定し得ることを報告した Guthrie のレポートが公にされてから新生児マススクリーニングは目覚しく普及した。

日本では昭和 52 年以来 5 種目の先天代謝異常（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）に対する新生児マススクリーニングテストが行われ、毎年 250 名前後の患児が発見されている。一部には精密検査の結果から一過性の変化にしか過ぎないことの判明した例もあるが、大部分は病名が確定し各々の程度に応じた管理を受けている。同一疾患のカテゴリーに属するものでも仔細に検討してみると、症例毎に各々異った特色を持っていることに驚かざるを得ない。しかも全体の症例数は年を追って確実に増加しているわけだから、今後このマススクリーニングシステムを維持していく上で、どのようにシステムを運用し、検査の精度を上げ、どのように患児を管理してチェックしていくか、情報を誤りなく伝え得るかなど今後に残された課題が多い。一口に先天代謝異常と云ってもまだ奥が深く、今後解決すべき問題点も多いというのが偽らざる姿であろう。スクリーニングシステムとしては、むしろ今後に残された問題の方がいま迄よりも複雑であるかも知れない。具体的な例を 2, 3 挙げれば、早期発見、早期治療開始によって一命をとりとめ、以後は心身ともに正常に育ってもおそらく一生の間食事療法を続けなければならない古典型メープルシロップ尿症の患者が成人した後で社会にどのように受入れられるか、フェニルケトン尿症の女児が成長して妊娠した場合にどのようにして胎児が「母性フェニルケトン尿症」に陥らぬように予防するかなど問題はいずれも新生児マススクリーニングテストが実施され、実績を挙げることによって初めて現実となった課題であり、我々が直面している最大の問題であると云えよう。これらの事柄を克服してこそ初めて「明日のスクリーニング像」が確立するのではなからうか。昭和 60 年度は主にこれらの問題点の解決に向って集中的に研究を展開させて行く予定である。

### (2) クレチン症に関する研究

先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）に対する新生児マススクリーニングは昭和 54 年秋から全国的に実施されて、予期以上の成果を挙げていることは周知の事実である。本研究班はクレチン症のスクリーニングに関する各医療機関からの報告の集計、システムの検討、精度管理、関連疾患の臨床的研究などを主な研究目標として編成された。

本年度研究報告の詳細については個々の研究者報告書を参照して頂きたいが、全般的には着実な足取りで発展していることがよく理解されよう。

昭和 59 年度の調査によりこれまでに累積されたクレチン症の症例は 501 例（その内昭和 59 年

生まれの症例は108、以下括弧内は同じ意味)、一過性甲状腺機能低下症91例(15例)、一過性高甲状腺刺激ホルモン(TSH)血症77例(13例)に上り、その他に経過観察中のもの34例(16例)が集計されている。検査法としては従来のRadio-immunoassay(RIA)法に替って今後はEnzyme-immunoassay(EIA)法が一般的に用いられることになろうが尚一層の迅速化・簡便化をはかるため種々の検討が加えられている。遊離サイロキシン(free T<sub>4</sub>)測定を導入することが討議されている。システム上の問題として里帰り分娩を含めた要精検者の追跡管理の方法が採り上げられている。全国的な精度管理状況はほゞ満足すべきものと思われるが測定キットによるばらつきを解消するために標準物質を統一する必要性についても討論が行われた。また、患児であってもTSHの上昇が少なかったり、逆にスクリーニング偽陽性反応の殊更に多い未熟児の適正な採血時期の決定については先天代謝異常スクリーニング班とも相談して、来年度のなるべく早い時期にガイドラインを発表することとなった。

また特殊な症例についても数多くの報告が行われ、精密検査方法の検討と確立が今後に残された重要な課題とされている。ダウン症候群の患児がクレチン症を合併する率が有意に高いことについては因果関係が未だ明らかではないので、その点についても精力的に研究が展開されることを期待したい。

### (3) 神経芽細胞腫に関する研究

昭和60年からいよいよ全国的な規模で神経芽細胞腫に関するマススクリーニングが実施されることとなった。

既にこのことに備えて10年以上にも亘って小児の尿中からVanillylmandelic acid(VMA)を検出するパイロットスタディが続けられており、その実績の上に漸くスクリーニングシステムが発足したわけである。

生後3ヶ月目の乳児健康診査の時に濾紙を渡しておいて、生後6ヶ月目の尿を浸した後返送してもらい、検査センターでVMA濃度を簡便な方法で測定し、神経芽細胞腫の患児を検出しようとする方法で、パイロットスタディのデータからはおゞよそ2万人に1人位の検出率を見込んでいる。

本研究班は神経芽細胞腫マススクリーニング実施に当り、その基盤を固める意味で基礎的なデータの検討、検査法の改良、家族や一般大衆に対する啓蒙、精密検査法の検討、保健婦に対する講習会の開催などを目的として発足したものである。

具体的な研究内容としてはおゞよそ以下の事柄が報告されている。

まず、症例の集計並びに分析に関しては昭和59年度の研究によって新たに13例の新しい神経芽細胞腫症例が発見され、昨年度までの例数に加えて合計36例がマススクリーニングのパイロットスタディで発見されたことになる。各々の症例の分析結果によれば、診断決定月齢は月齢7乃至9に集中(83%)し、1例を除いては親はそれまで何の症状にも気づいていない。病期分類ではI期(10例)、II期(14例)、III期(3例)、IV期(6例)、IV S期(2例)、不明(1

例)となる。早期発見例の多いことはスクリーニングの成果と考えられるが進行例も少くはない点に検討の余地があるかも知れない。治療成績はほゞ満足すべきもので、現在のところ全症例の94.4%が生存しているが、この点に関しては今後なお嚴重な追跡調査が必要と考えられる。方法としては検体採取の不統一性の克服、適正な検査センター数の算定、新しい精密検査法の導入などが今後に残された主な課題と考えられる。

神経芽細胞腫は乳幼児期の代表的な固型腫瘍であり、生命予後の点からみても頻度の点からみても極めて重要な疾患である。

両親が乳児の異常に気付く前にスクリーニングで診断し早期治療を行うことが生命予後の改善をもたらせば家族にとっても社会にとっても大きな福音となるであろう。

また、神経芽細胞腫スクリーニングがきっかけとなって国民に小児がんに対する関心が喚起され、日常の生活の上で疾病に対する正しい知識が普及されるという副次的な効果も見逃すことが出来ぬ医療行政上のポイントとなることであろう。

#### (4) 新しいマススクリーニングの開発に関する研究

先行する7種目のマススクリーニング(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、クレチン症、神経芽細胞腫)に続くものとして注目されているものは、(1)副腎過形成症(特に21-水酸化酵素欠損症)、(2)尿素サイクル異常症、(3)先天性胆道閉鎖症の3疾患に関するマススクリーニングテストであろう。

本研究班は昨年度に引続いて上記3疾患を研究テーマとしてとり上げ、新生児マススクリーニングの必要性と可能性について基礎的ならびに実用面について検討を行った。

##### (1) 副腎過形成症

検査方法についての検討を重点的に行った。21-水酸化酵素欠損症についてはパイロットスタディのデータから発生率1/12,000が見込めるとし、早期治療の有効性、新生児期に診断することの可能性など種々の条件を検討した結果から精密検査法に関して更に工夫を要する点が若干はあるものの、実用化の段階に近づいていると報告している。今後は実際応用を行いながら研究を進めることも必要な時期に移行しつつあるという。

具体的には本症患者の血中に増量する17-Hydroxyprogesterone (17-OHP)を測定して診断しようとするものであるが、実施の前に解決せねばならない問題としてRIA法によるかEIA法か或いは高感度 Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)法かの方法論的な比較であろう。また、確定診断のためには高速液体クロマトグラフィ(HPLC)や抗17-OHP抗体の利用が検討されている。

##### (2) 尿素サイクル異常症

わが国における尿素サイクル異常症発生頻度の詳細はまだ明らかではないが、この10年間に

34例の症例報告があったことから考えて稀とは思えない。食事療法の進歩や簡便な診断法の普及が見込めるところから、近い将来にはマスキングの新しい種目として登場する可能性も十分に考えられる。

### (3) 先天性胆道閉鎖症

本疾患児の頻度は出生数1万に対し1.0とされているが新生児肝炎などの鑑別が難しいため適正な時期に外科的治療を受けることの出来なかった症例が結局は生命的予後も不良であるので、マスキングによる早期診断が望まれているものである。

専門家によれば生後60日以内に手術を受ければ患児の内70%乃至80%で黄疸の消失と5年以上の生存が期待出来るという。

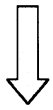
この疾患については乾燥血液濾紙から胆汁酸を抽出し酵素蛍光法で定量的に測定可能とされ、増量している場合には本症の疑いが濃いといわれる。また尿中ビリルビン定量する方法や試験紙法、血中グリコール酸定量法などいくつかの新しいスクリーニング法が提案され、更に検討を続けていくこととなった。

以上、各々の研究班の昭和59年度研究成果について包括的に述べたが、詳細については分担研究者並びに研究協力者の方々の研究報告を参照して頂きたい。

既に行政面にとり上げられ、実施に移されたスクリーニング種目ばかりでなく、現段階では検討種目に止まっているものでも、マスキングによって早期に診断・治療を行うことによって大巾に心身障害の発生を減少せしめ得る可能性を有するものばかりである。これらは小児の健康を通じて家族の幸福に奉仕し、社会全体の福祉に貢献する上で大きな意義を有するものであり、研究の一層の発展が期待される場所である。

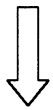
この報告書を通覧されれば新生児マスキングは国民生活に定着して「役割を終えた」のではなく、今まさに「始まった」のであり、新たな問題を克服して尚一層の展望を開かねばならぬ状態にあることが理解されよう。

昭和59年度にこの研究班に参加され協力して下さった多くの方々に心からの感謝を捧げるとともに行政当局の尚一層の御支援を期待して、昭和59年度研究班報告書のまとめとする。



## 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



Guthrie 教授が新生児の微量の血液を用いた細菌増殖阻止試験(Bacterial inhibition assay, 以下 BIA 法)によるマススクリーニングを提唱してから,今年で丁度 4 半世紀が経過した。アメリカ合衆国,カナダ,西ドイツ等の諸国ではこの提案に逸早く応えてスクリーニングシステムを発展させたが,日本では全国的に実施されたのは昭和 52 年秋であって上記の諸国に比較して立遅れの感は否めない。しかし,発足後の官民一体となった努力により昭和 57 年度には受検率は約 98%にも達し,毎年多数の患児を見出すなど大きな成果を挙げて,わが国の母子保健に関する施策の中でも重要な位置をしめるに至った。比較的短期間の内に十分の実績を挙げ得たことについては国際的にも極めて高い評価を得ていることを関係者各位とともによこごびたい。

この実績を踏まえて「マススクリーニングシステムに関する研究班」が厚生省心身障害研究の一環として昭和 58 年度から新しく編成され,研究を続けている。もとより新生児マススクリーニングに関する研究班はこれが最初のものではなく,遠く昭和 42 年から多くの研究者の協力により連綿と継続され,将来のマススクリーニング実施に備え慎重なパイロットスタディを繰返してきた。今日のスクリーニングが大きなトラブルもなく発展を続けて来られた蔭には,それ以前の約 10 年に亘る行政担当官と研究者間の地道な努力と協力があった初めて実ったものであることを忘れることは出来ない。しかし,反面において発足当時は予想出来なかった種々の新しい問題が生じていることもまた真剣に受けとめ,それを再び克服して国民の期待に応えなければならない役割をも担うものである。そのためには研究のテーマが次第に分散し,いろいろの研究班に分れて所属する傾向にあったマススクリーニングの研究者達が一堂に会して討議し,衆智を集めて成果を挙げるこそ望ましい形であるとしてこのような研究班の編成が行われたものである。発足初年度は主に現状における問題点を指摘することに重点をおき,2 年目に当る今年度はそれらの点を是正するための討論や試みにウエイトを置いた。3 年目の昭和 60 年度報告書ではマススクリーニングの展開および改善に関する提言を中心に記載する予定である。