

マススクリーニング研究班 昭和 62 年度研究のまとめ

主任研究者 和田 義 郎

昭和 52 年 10 月からフェニルケトン尿症など先天代謝異常 5 疾患を対象として、検査費用公費負担により新生児マススクリーニングテストが全国的な規模で実施された。次いで昭和 54 年からは先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）が、昭和 59 年からは神経芽細胞腫（但しこの場合は乳児が対象）が新たにスクリーニングの種目に追加されるなど毎年着実な歩みを続けて、今年で発足以来満 10 年を経過するに至った。

この実績については、部分的であるにせよ昨年度までの本研究班報告書に記述されているので重複を避けるが、マススクリーニング発足当初に予期されていたよりも遥かに大きな成果が上っていて、且つ諸外国のデータと比較しても特徴的な事柄が多く含まれている。

当然のことではあるが、これらの成果は特定の研究班や個人に帰すべきものではなく、労苦をいとわず協力して下さった行政機関、産科医、小児科医、検査機関、指定医療機関などすべての分野におけるチームワークの結実とこそ云うべきものであろう。紙面をかりて厚く御礼を申し上げる次第である。

昭和 63 年 9 月にはマススクリーニング発足 10 周年を記念して講演会が開催される運びとなった。これも関係者の総意という形で企画され準備されていて、官公民の協力の格好のモデルともなっている。ここに至るまでの若干の感慨とともに慶賀の念を新たにしている。

昭和 62 年度の研究報告は各々のグループ毎の発表に詳しく記載されているが、その中でも特筆すべきことは先天性副腎過形成症 (CAH) に関するもので、新生時期にスクリーニングして患者を早期に発見し発症を予防することの意義が認められて、昭和 64 年 1 月から全国規模でマススクリーニングの 8 番目の疾患として実施されることが正式に決定したと報道されている。神経芽細胞腫以外の先行 6 疾患に対するスクリーニングと同様に出生後 5 乃至 7 日の新生児の足趾から採った末梢血を浸込ませて作製した血液濾紙の一部分を切抜いて、17-ヒドロキシプロジェステロン (17-OHP) の増量を検査するもので、日本人に比較的多いとされている 21-水酸化酵素欠損による副腎過形成症を早期に診断出来ると期待されている。

(I) 現行マスキリーニングシステムに関する諸問題の検討

昭和 62 年度から青木菊麿氏にも分担研究者に加わっていただき、荒島真一郎氏と 2 人でこのグループのお世話役をしていただくこととした。

新生児マスキリーニングシステムは発足以来 10 年を経過して既に確立した如くにも見えるが、仔細に検討すればまだ種々の点で未解決の問題を抱えたままの状態であることにも気づく。その第 1 はスクリーニング検体の流れと密接に関係する情報の流れである。或る新生児について作製された血液濾紙が検査機関へ送られる時には当然その新生児に関する必要なデータは検体に添付された形で送られる。しかし、もしこの検体が検査機関で陽性と判定され精査のため新生児が指定医療機関を受診した場合にその後の情報（診断病名、治療方針、予後など）が途絶えてしまうことが少なくないという。累積患者数は今後ますます増加するであろうし、データも膨大なものになることが予想されるので、その管理方式、提供のための条件の設定などに検討の余地が残されている。

また検査精度の向上、維持に関しても問題がある。最近の調査によれば、マスキリーニングでどうしても避けなければならない「陽性検体の見逃し」は昭和 59 年度まで年毎に改善の傾向を示し、ある時期のテストでは全国の検査機関で 1 件の見落しもない状態にまで到達したが、その後再び見逃し例が散見されるので調査したところ、人事移動のため検査技師が交替した直後に見逃し例の出る可能性の大きいことが判ったという。全国の検査施設の代表が集まって新たに研修委員会を組織し、技術の向上と研究や情報の交流をはかる機運のあることはこのような意味からも重要なことで、その発展を祈念する次第である。

どの疾患に限らず、マスキリーニングで発見、診断された患児達の長期予後に関する調査は極めて重要である。中島教授は 6 歳以上のクレチン症の症例について再評価を行って合併症のない患児の知能指数が予想より低かったと述べている。初期治療計画に改善が加えられたその後の患児達では評価が上って来るものと予想されるが、いずれにしても全国的に統一された形で評価が行われることを期待したい。

また、神経芽細胞腫の検査、診断方法に関する委員会が昭和 63 年 3 月 4 日に京都で開かれ、生後 6 ヶ月前後の乳児の尿を用いてカテコールアミン (VMA, HVA など) の検査を行う場合には高速液体クロマトグラフィー (HPLC) が他の方法と比較して感度の点で優るので原則として HPLC を用いるべきであるとの答申が出ている。この間、終始熱心に討議に参加されたメンバーの方々に深甚の敬意を表する次第である。この委員会の結論は昭和 63 年度神経芽細胞腫スクリーニング法の変更に伴う予算の増額として実を結んだ形となった。

(II) マスキリーニング施行中に新しく派生した諸問題の検討

この 10 年間のマスキリーニング実施期間中に、発足当初は気づかなかったがスクリーニングの展開とともに新たに生じた課題として浮かび上って来たものとして

- (1) フェニルケトン尿症治療成功に伴う母性フェニルケトン尿症（マターナル PKU）の出現,
- (2) ホモシスチン尿症以外の高メチオニン血症の評価,
- (3) ヒスチジン血症の予後および行動評価,
- (4) ガラクトース血症の鑑別診断,
- (5) 甲状腺刺激ホルモン (TSH) 低値を示すクレチン症の診断,

などを挙げることが出来る。これらの各々について今年度も熱心な研究が継続された。

本年度の具体的な成果としてマターナル PKU 動物モデルでの脳内ヌクレオチドの変化とフェニルアラニン代謝産物との間の関係に焦点が当てられ、また脳内成熟型ミエリンの減少が証明された。一方、制限酵素を用いたジヒドロプテリジン還元酵素欠損症での分子遺伝学的解析も進められている。従来本邦でジヒドロピオプテリン合成障害と考えられてきたすべての症例がどれもピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素 (PTPS) 欠損症であることも明らかにされた。

クレチン症については、TSH 高値を指標とする方法では TSH 欠乏によるクレチン症を診断し得ないとして研究が行われ、TSH を構成する β 鎖が欠損し、その遺伝子に点変異があること、 α 鎖には特異的な増量が見られることなどが新たに報告されている。

(Ⅲ) 今後開発すべきスクリーニング種目の検討

まず先天性副腎過形成症に関しては、マススクリーニング実施を目前に控えて全国的な傾向を予測するため 4 地域を中心にパイロットスタディを行った。50 万余の新生児についてスクリーニングを行い、その内 27 名の患児を診断することが出来た。頻度はおよそ 19,000 人に患者 1 人の割合となる。病型の内訳をみると単純型が男 2 : 女 5、塩喪失型は男 8 : 女 10、未定が各 1 であった。再採血率は成熟児で 0.11%、低出生体重児で 2.47%。検査用キットは現在 4 社（内 1 社のみ RIA 法、他の 3 社は ELISA 法）から発売されて居り、感度、価格などすべての項目で使用可能と判断された。

高コレステロール血症のスクリーニングは大阪を中心に行われているが保因者頻度は 1/450 であり、血中コレステロール値が 200 mg/dl を超す患児の割合は 9/1,050 であったという。

一方、新生児期に発症すればその強い細胞毒性により重症の心身障害に陥る怖れの大きい高アンモニア血症はこれまでの全国集計で 140 症例が診断されているが、新生児マススクリーニングテストの対象としては、(1) 早期発見しても必ずしも予後が良いとは限らない、(2) 採血時期を他のスクリーニングと同じ生後 5 乃至 7 日とすると、これでは既に遅く救命し得ない症例の出ることが予想される、などの諸点の問題のあることが指摘されている。

高オルニチン血症では Gyrate atrophy の予防のためにプロリン投与が検討されているが、

30,000人の新生児に対する検査で42人の陽性者が見つかったもののいずれも一過性で治療の段階まで進んでいない。

胎児が神経管の異常を有している場合高値を示すという母性血中アルファ胎児蛋白について479人の妊婦について検査したところ、無脳児2、子宮内胎児死亡1、母体ネフローゼ症候群1、の結果を得た。逆に母体血中で異常低値を示す場合には胎児の染色体異常の可能性が示唆されている。

ビオチンダーゼ欠損症、ペルオキシゾーム異常、アシルカルニチンスクリーニングなどは直ちに新生児マススクリーニングに応用するには未だ問題があるが、一次スクリーニングの支援体制としては重要で今後の研究の継続と発展が期待されている。

(IV) B型肝炎母子感染防止に関する研究

本邦でのB型肝炎の頻度が欧米諸国に比して高いことが既に知られ、キャリアは国民全体の1乃至2%にも達すると推定されている。しかもB型肝炎が将来の肝障害に発展する可能性の大きいことは、肝癌および肝硬変患者の1/2から1/3がB型肝炎を既往歴に持つことから窺知ることが出来よう。しかし、現実にはB型肝炎に関する検査が普及し頻繁に行われるようになってから、輸血などの機会に感染する率は目覚ましく減少している。このような状況下で今後新しくキャリアとして登場するのは母児感染によるものばかりとなることが予想される。

B型肝炎母子感染防止事業として、もし妊婦がキャリアであると判明した場合にe抗原陽性であれば直ちに児に対して予防措置を講ずる手筈が出来ている。このシステムは昭和61年1月から実施に移されているが、その成果が実際に上っているか、プロトコールは現行のままが良いかなどの事柄が検討されている。

妊婦に対する検診状況からみると、昭和61年度には既に90%近くの妊婦が検査を受けて居り、順調な進展振りということが出来る。妊婦のHBs抗原陽性率は自治体によって0.6乃至3.4%と差が大きく、地理的には西へ行く程高い傾向が認められる。その中でHBe抗原陽性率は平均24.2%であった。

一方、児に対するHBIG或いはワクチン投与により感染防止措置がとられたケースは3,543人でその内第3回のワクチン接種まで完了したものが2,576人であった。

昭和61年の出生数から概算すると対象はおよそ5,000人であるから、70%の児が何等かの措置を受けたことになる。

昭和60年の推定キャリア発生は4,400人/年であり、昭和62年にはそれが800人/年程度に減少したものと計算されている。

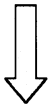
また現在のプロトコール通り処置しても、B型肝炎のキャリア化するものが処置群の3乃至10%に存在するとされることは重要で、ワクチンに対し無反応または低反応群に多いため、

この群には追加接種を行うことが勧められている。

母子感染防止事業の対象外とされる HBe 抗原陰性の HBs 抗原陽性妊婦から生まれた児に対する措置は確立されていないが、それらの中にもかなりの頻度で B 型肝炎感染が起り、その一部は劇症肝炎にもなると報告されているので、これらに対する対策を早急に建てる必要があると考えられる。

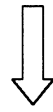
以上、昭和 62 年度の研究報告のあらましを述べた。いずれの疾患でも、マススクリーニングの立場としては発症前に予防策を講じることが鉄則であり、このことが他の多くの疾病に対しても可能となれば、小児の有病率は更に目覚ましく低下することとなるだろう。新生児マススクリーニングの持つ意義はいつの時代も失われることなく、却って時代の要請によってますます大きなものになる可能性が強い。

このような事業に従事する上で常に注意すべきことは、実施に伴い必ず新しい問題が生じることで、それらの問題を克服し更に一層の成果を上げて行く上で研究面でのバックアップが不可欠であることを強調しておきたい。



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



昭和 62 年度厚生省心身障害研究

「マスキリングに関する研究」

マスキリング研究班昭和 62 年度研究のまとめ

主任研究者 和田義郎

昭和 52 年 10 月からフェニルケトン尿症など先天代謝異常 5 疾患を対象として、検査費用公費負担により新生児マスキリングテストが全国的な規模で実施された。次いで昭和 54 年からは先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)が、昭和 59 年からは神経芽細胞腫(但しこの場合は乳児が対象)が新たにスクリーニングの種目に追加されるなど毎年着実な歩みを続けて、今年で発足以来満 10 年を経過するに至った。

この実績については、部分的であるにせよ昨年度までの本研究班報告書に記述されているので重複を避けるが、マスキリング発足当初に予期されていたよりも遥かに大きな成果が上っていて、且つ諸外国のデータと比較しても特徴的な事柄が多く含まれている。当然のことではあるが、これらの成果は特定の研究班や個人に帰すべきものではなく、労苦をいとわず協力して下さった行政機関、産科医、小児科医、検査機関、指定医療機関などすべての分野におけるチームワークの結実とこそ云うべきものであろう。紙面をかりて厚く御礼を申し上げる次第である。

昭和 63 年 9 月にはマスキリング発足 10 周年を記念して講演会が開催される運びとなった。これも関係者の総意という形で企画され準備されていて、官公民の協力の格好のモデルともなっている。ここに至るまでの若干の感慨とともに慶賀の念を新たにしている。昭和 62 年度の研究報告は各々のグループ毎の発表に詳しく記載されているが、その中でも特筆すべきことは先天性副腎過形成症(CAH)に関するもので、新生時期にスクリーニングして患者を早期に発見し発症を予防することの意義が認められて、昭和 64 年 1 月から全国規模でマスキリングの 8 番目の疾患として実施されることが正式に決定したと報道されている。神経芽細胞腫以外の先行 6 疾患に対するスクリーニングと同様に出生後 5 乃至 7 日の新生児の足蹠から採った末梢血を浸込ませて作製した血液濾紙の一部分を切抜いて、17-ヒドロキシプロジェステロン(17-OHP)の増量を検査するもので、日本人に比較的多いとされている 21-水酸化酵素欠損による副腎過形成症を早期に診断出来ると期待されている。