

# 現行マススクリーニングシステムに関する諸問題の検討

分担研究者 荒島真一郎, 青木菊麿

研究協力者 入江 実, 角田昭夫, 住吉好雄, 高杉信男, 武田武夫, 中島博徳, 成瀬 浩,  
堀 嘉之, 松尾宣武, 松浦信夫, 芳野 信(アイウエオ順)

## 1. 研究の必要性と目的

厚生省の母子保健事業としてのマススクリーニングは先天代謝異常症昭和52年、クレチン症昭和54年、神経芽細胞腫昭和60年より各々全国実施された。昭和58年開始されたマススクリーニングシステムに関する研究班は、(1)先天代謝異常に関する研究、(2)クレチン症に関する研究、(3)神経芽細胞腫に関する研究、(4)新しいマススクリーニングの開発に関する研究、(5)B型肝炎母子感染防止に関する研究、の各研究班から構成されていた。3年間で終了した後、昭和61年よりマススクリーニングに関する研究班として改組された。B型肝炎母子感染防止に関する研究はそのまま継続であるが、その他は(1)現行マススクリーニングシステムに関する諸問題の検討、(2)マススクリーニング施行中に新しく派生した諸問題の検討、(3)今後開発すべきスクリーニング種目の検討の各研究班となった。これによって現行マススクリーニングシステムに関する諸問題の検討研究班は先天性代謝異常、クレチン症、神経芽細胞腫の各領域の研究者より構成されることになった。

本研究の目的は下記の如くである。

- (1) スクリーニングの方法が進歩しており現行方法を改善して行く必要がある。
- (2) 地域差を考慮し、スクリーニングシステムを円滑に運営し、確実に実施されるよう検討する。
- (3) 新しい病態が解明しつつあるので、それらを考慮し診断・治療の見直しが必要である。
- (4) スクリーニングで発見・治療された例の長期治療成績を検討する。

## 2. 研究班の組織

現行マススクリーニングシステムに関する諸問題の検討

分担研究者 荒島真一郎, 青木菊麿

### A. 先天代謝異常

#### 1) ビオプテリン障害症の治療

荒島真一郎(北海道教育大学, 北海道大学小児科)

#### 2) マススクリーニングの追跡調査に関する研究

青木菊麿(愛育病院小児科)

3) 精度管理に伴う諸問題

成瀬 浩(杏林大小児科)

4) 先天性副腎過形成のマススクリーニングの現況ならびにPKU患者の発生状況

住吉好雄(日本母性保護医協会)

5) フェニルアラニン代謝異常症患児及び家族のRFLP

芳野 信(久留米大学小児科)

B. クレチン症

1) マススクリーニングで発見されたクレチン症患児における精神神経学的予後全国調査成績

中島博徳(千葉大学小児科)

2) マススクリーニングで発見されたクレチン症とその周辺疾患の第7次および第8次全国調査成績

中島博徳(千葉大学小児科)

3) クレチン症スクリーニングで精査対象となり異常なしと判定された児の予後

松浦信夫(北海道大学小児科)

4) 先天性甲状腺機能低下症の成長の評価—L-thyroxine補充量との関係—

松尾宣武(慶応義塾大学小児科)

5) クレチン症マススクリーニングの精度管理の現状

入江 実(東邦大学第一内科)

C. 神経芽細胞腫

1) 札幌市におけるマススクリーニングと発見症例の治療について

武田武夫(国立札幌病院小児科)

2) 札幌市における神経芽細胞腫マススクリーニング

—乳児の尿中VMA、HVAの日内変動について—

高杉信男(札幌市衛生研究所)

3) 神経芽細胞腫の初発症状

角田昭夫(神奈川県こども医療センター)

4) マススクリーニング集計結果

角田昭夫(神奈川県こども医療センター)

5) 死亡診断書からみた我が国における神経芽腫の実態

埴 嘉之(東邦大学第一小児科)

### 3. 研究 成 果

(A) 先天代謝異常研究グループ

荒島は高フェニルアラニン血症で発見されたBH<sub>4</sub>欠乏症の患者について研究し以下の知見を得た。①BH<sub>4</sub>負荷で血液尿のプテリジン濃度は十分に増加した、②髄液のプテリジン濃度

はBH<sub>4</sub> 20mg/kgの投与でようやく増加した、③BH<sub>4</sub> 経口治療2～4mg/kg/日にて血中phe値の正常化ジストニアの改善をみた。

青木はマススクリーニングによって発見された先天代謝異常症の追跡調査について報告した。これまで発見された症例は2037例(1977より)でメープルシロップ尿症をのぞいては治療が成功し順調に経過している。メープルシロップ尿症においては死亡例もあり初期治療が重要であることが判明した。治療成績については成人ないしは成人後について追跡する必要がある。

成瀬は精度管理について報告した。1988年度ではLeu 4mg/dlを7施設がphe 4mg/dlを1施設でGal 10mg/dlを1施設で見逃している。TSHについては7施設で見逃しがあつた。このうち外部に委託施設は3カ所であつた。その他のすべての要素を考慮してクレチン症、先天性副腎過形成の検査は外部委託はのぞましくない。採血用濾紙の品質管理が行われ良質のものが提供されていることが確認された。

住吉は先天性副腎過形成のマススクリーニングの現況について調査した。その結果1989年1月よりスクリーニングを開始した県は46都道府県中27県(58.7%)であつた。開始の見通しの立っていない県が7県あり、早期の全国実施が待たれる。PKU患者についてMaternal PKUにそなえて都道府県別一覧表が作製され提出があつた。

芳野はPKU及び高フェニルアラニン血症12家系についてフェニルアラニン水酸化酵素の遺伝子のハプロタイプについて検討した。すべての検体から4種のハプロタイプが検出された。このうちtype 4が79.2%と高率にみとめられた。白人に頻度の高い1,2,3は検出されず、未記載のハプロタイプが3家系に認められた。

#### (B) クレチン症研究グループ

中島はマススクリーニングで発見された先天性甲状腺機能低下症患児における精神神経学的予後全国調査について報告した。6才以上の患児を対象としてWISC-Rでの知能指数およびSoft neurological signについて検査した。IQは88.6±18.2と有意に低値を示した。Soft neurological signでは開口指伸展現象のみ対照群に比し有意に低下していた。IQが低い原因はスクリーニング初期のため精査初診日が遅れ、初期治療も慎重に行われたためと考えられる。更に中島はマススクリーニングで発見されたクレチン症について(昭和60年3月31日～63年3月31日まで)全国調査し報告した。クレチン症は258例(これまでの結果と合計すると881例)精査初診日は平均20日齢でL-T<sub>4</sub>の初期投与量6μg/kg/日の症例が63.5%、8μg/kg/日以上のは19.9%であつた。

松浦はクレチン症スクリーニングで精査をうけ異常なしとして経過観察を中止した60例について(5年以上経過したもの)再受診を求めた。31例について検討し5例がTSHの過剰反応を示した。別に一過性甲状腺機能低下症として治療を中止していた例で有機化障害が発見された。フォローアップについて再検討が必要である。

松尾はTarget height(TH両親の実測身長から点推定される児の最終身長)およびTarget range(THの±2標準偏差すなわち95%信頼限界)によるクレチン症患児の成長評価につい

て報告した。スクリーニングで発見された20例の成長パターンは補充療法の十分な効果を証明した。

入江はクレチン症スクリーニングの外部標準検体の精度管理について報告した。1984年8月～1988年12月までについて検討した。3カ月毎の平均値をみると各社キットの測定値は標準値に近くなっていることが認められたが、一部のキットでは差が大きくなるものがあった。T S H異常検体の見逃しは減少しているもののまだ散見される。

### (C) 神経芽細胞腫

武田はマスキング発見例の治療について（札幌市21例について）報告した。8年間で12万人の検査が行われ21例の患者が発見された。スクリーニングでは正常であったものから後に6名の患者が発病したことが確認されている。（精度78%）スクリーニング前後で本症の発生頻度を比較すると4才以下の頻度では変りなかった。スクリーニング開始後は年令・病期が若年に偏してきており、進行例の減少傾向がみられた。

高杉は生後6カ月～1才までの乳児の尿中VMA、HVAの日内変動について報告した。正常乳児ではクレアチニン補正值でみるかぎり日内変動はみられなかった。極度に上昇していない神経芽細胞腫患児では一定のリズムはないが変動は大きく、とくにVMA、HVAともカットオフ値以下になることが確認された。

角田は神経芽細胞腫の1986年度全国集計結果について報告した。（日本小児がん研究会、神経芽細胞腫委員会、1988年度事業）1986年スクリーニング受診率は72.5%、100万人（1985年58.6%）であった。患者発見頻度は約15,000人に1人である。スクリーニングによって発見された患者数は1976年より1986年まで合計171例になっている。病期の分類ではⅠ、Ⅱ、Ⅳ-Sの合計131例（77%）外科的に切除可能と思われるⅢを加えると154例（90%）となる。スクリーニングの目的を達成している。加えて角田は神奈川県下の神経芽細胞腫マスキングシステムの変更について報告した。

埴は死亡診断書から見た我が国の神経芽腫の実態について報告した。スクリーニングの前後において本症による死亡が減少したかどうか検討した。本症による死亡は厚生省の人口動態調査死亡票によった。昭54～62の期間に1037例の本症による死亡が確認された。年令別、年度別に推移を検討した結果1～4才で、昭和54年1.3－昭和59年1.13－昭和60年0.66－昭和62年0.8（いずれも人口10万対）と低下傾向が認められた。これはマスキングの普及によるものと推定される。他の年令階級では差はなかった。

## 4. 3年間のまとめと今後の課題

### A. 先天性代謝異常及びクレチン症

#### 1. 遠隔治療成績の検討

感染症などと異り対象が限定されていることや治療が長期にわたることから診断・治療成績

を出すのに長年月を要する。現在までのデータでは不十分なものが多い。

- ① スクリーニングで発見された患児の成人まで追跡データがない。
- ② 治療成績が充分あがっていないと心配される疾患が明らかになっている（診断・治療について検討が必要）。クレチン症、悪性フェニルケトン尿症、楓糖尿症、ホモシスチン尿症など。
- ③ ヒスチジン血症については障害発生頻度が従来予想されていたよりも低率であることが明らかになった。しかし年長になって判明する学習障害や行動異常については十分な検討は行われておらず研究者間での共通理解が得られていない。
- ④ クレチン症では年長児の追跡調査でIQの低下が認められ、初期治療改善の意見があるが、真の原因は解明されていない。
- ⑤ 同じクレチン症のスクリーニングで新生児期に異常があり精査で正常となった症例が学童期に再び異常が確認されたとの報告があった。

以上、現スクリーニングシステムに対する診断治療基準が完成していないことを示している。

## 2. 精度管理

スクリーニングの根底を支えている点から重視されねばならない。全体としてわが国のスクリーニングの精度は高く国際的にも評価されている。これは精度管理が適切に行われていることによるものと考えられる。しかし、現在でもロイシン、メチオニン、TSHのスクリーニングでいくつかの検査施設で見落としのあることが明らかにされている。一部に検査を民間に委託する動きもあり、今後も精度管理を継続していく必要がある。試薬などの品質管理も必要である。

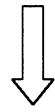
## B. 神経芽細胞腫

スクリーニングの方法として高速液体クロマトグラフィーが最もすぐれた方法であることが明らかにされた。患児が発見され、治療成功例が蓄積され始めた。しかし、診断法や精度管理については充分検討されていない。受診率も改善の余地がある。患者の発生頻度、遠隔治療成績（5～10年）false negativeなど不明であり、効果確認もまだまだデータが不足している。



## 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. 研究の必要性と目的

厚生省の母子保健事業としてのマススクリーニングは先天代謝異常症昭和 52 年、クレチン症昭和 54 年、神経芽細胞腫昭和 60 年より各々全国実施された。昭和 58 年開始されたマススクリーニングシステムに関する研究班は、(1)先天代謝異常に関する研究、(2)クレチン症に関する研究、(3)神経芽細胞腫に関する研究、(4)新しいマススクリーニングの開発に関する研究、(5)B 型肝炎母子感染防止に関する研究、の各研究班から構成されていた。3 年間で終了した後、昭和 61 年よりマススクリーニングに関する研究班として改組された。B 型肝炎母子感染防止に関する研究はそのまま継続であるが、その他は(1)現行マススクリーニングシステムに関する諸問題の検討、(2)マススクリーニング施行中に新しく派生した諸問題の検討、(3)今後開発すべきスクリーニング種目の検討の各研究班となった。これによって現行マススクリーニングシステムに関する諸問題の検討研究班は先天性代謝異常、クレチン症、神経芽細胞腫の各領域の研究者より構成されることになった。

本研究の目的は下記の如くである。

- (1)スクリーニングの方法が進歩しており現行方法を改善して行く必要がある。
- (2)地域差を考慮し、スクリーニングシステムを円滑に運営し、確実に実施されるよう検討する。
- (3)新しい病態が解明しつつあるので、それらを考慮し診断・治療の見直しが必要である。
- (4)スクリーニングで発見・治療された例の長期治療成績を検討する。