

Ⅱ. 分担研究：現行のマスクリーニングシステムの問題点に関する研究

今年度研究概要

成瀬 浩*

要約：現行のマスクリーニング，つまり全国的に実施されている先天代謝異常スクリーニング（PKU，ガラクトース血症，メプルシロップ尿症，ホモシチン尿症，ヒスチジン血症），クレチン症スクリーニング，先天性副腎過形成症スクリーニング，（以上を新生児スクリーニングと総称）および神経芽細胞腫スクリーニングについて，その個々の問題についての課題，あるいは幾つかのスクリーニングに共通する課題（全体的システムに関する問題と称す）について，協同研究者の研究の意義，筆者の見解，或いは，今年度は検討出来なかったが，次年度以降に研究すべき問題などを概観的に述べた。

見出し語：新生児スクリーニング，神経芽細胞腫スクリーニング

現行マスクリーニングの問題点に関する研究について，今年度の研究概要を略述する。尚，先天代謝異常症，クレチン症，先天性副腎過形成症のスクリーニングを，新生児スクリーニングと総称する。

1. 全体的システムに関する問題

1) 現行の新生児スクリーニングに共通する一つの問題は，採血医師，新生児スクリーニング実施施設と精密検査・治療機関の医師との連携不十分さの改善である。これは地域によりかなり状況が異なるようである。筆者は，

* 分担研究者：杏林大学小児科

(Dept. of Pediatrics,

Kyorinn Univ)

しばしば検査技術者から精密検査・治療機関の医師の協力体制の悪さを聞かされている。地方自治体によっては，新生児スクリーニングのための委員会が活発に活躍し，上記の三者の関係が極めて順調である。しかし，全国的に見ると，諸外国に比し，この点は決して良好とは言えない。この問題は，種々の要因をはらんでおり，解決するためには，各地区での母子衛生担当者を含め多方面の協力体制を確立することが大切である。研究班としては，この問題を出来るだけ浮き彫りにし，各地区での改善を期待したい。

芳野は，久留米大学で経験したメイプルシロップ尿症（MSUDと略）の貴重な経験から問題を提起している。小児科医の慎重さを

欠いた対応のため、貴重な治療時期が遅延した例、或いは里帰り分娩と採血をした医師の不注意な対応が治療時期を遅らせた症例の報告である。この一部の例で、これらの問題が現実に患者の不利益を引き起こしている。新生児スクリーニングに於いてちょっとした不注意が不幸な結果と結びつく可能性を示す貴重な経験である。

2) この報告は、①上記の三者の連携の問題、②精密検査機関の医師の十分な訓練の不足、つまり新生児スクリーニングに関する十分な情報の提供の不足、③里帰り分娩に伴う諸問題への対応の不十分さなどの問題を提起している。新生児スクリーニング体制の円滑な実施の難しさを浮き彫りにしている。新生児スクリーニング全国実施の頃は、行政、日本母性保護医協会、新生児スクリーニングを研究推進するグループ、あるいは小児科医の集団などにより、関係者への啓蒙が勢力的におこなわれていた。

しかし新生児スクリーニングが全国的に実施され、新しい知見が蓄積されつつあるが、最近これらの新しい知見の絶えざる啓蒙が現実には十分実行されていなかったのではないかという問題提起でもあり、我々関係者の深く反省させられるところである。新生児スクリーニングは、除々にではあるが、発展し変化しつつある領域であり、しかもこの問題にかかわる職種は多様である。当研究班に於いては、出来るだけ早い時期に、この新生児スクリーニングシステムの改良、いかに啓蒙活動を続けるかなどについて、現時点での提言をまとめたいと考えている。

3) 精度管理については、先天代謝異常およびクレチン症についての正確度検査が続けて

実施されている。入江ら、成瀬らは現在でも少数ではあるが異常検体の見逃しが存在することを指摘している。更に、この正確度検査での書き間違いに就いても、今後注意を喚起することとすべきであろうと述べている。事務的な書き間違いは、現実のスクリーニングでは重大なエラーに繋がりが得ることなので、精度管理に於いても、技術的な見逃し同様に対処されるべきと考える。スクリーニングに使用される試薬に関して、やはり現在でも、注意すべき変動が存在する事を指摘している。今後、精度管理システムのなかで、正式な試薬の品質管理が実施される事が必要であろう。

先天性副腎過形成症のスクリーニングの精度管理については、まだ正式には実行されていない。高杉らは、先天性副腎過形成症スクリーニング用の、現在市販されている5種類の試薬の品質の比較検討をおこなった。抗体の差その他により、同一検体でも試薬によりかなり異なる値を示すことが分かった。また検査機関毎の検査手技による、あるいは試薬のロット差による変動も無視出来ないとのことである。先天性副腎過形成症スクリーニングを成功させるためにも正式の全国的精度管理の実施が必要であろう。少なくとも、これらの試薬の品質管理は、出来るだけ早期に実施すべきである。

4) 採血濾紙に就いては、皆川が日本母性保護医協会の各都道府県の先天異常担当委員を中心に調査を行い、品質、使いやすさなどを検討した。昨年、先天性副腎過形成症スクリーニングの導入に伴って、日本母性保護医協会、精度管理委員、各都道府県新生児スクリーニング担当者の協議により新しい形式の濾紙が導入され、また濾紙の品質管理も始めら

れた。その後一年間の経験で、採血する医師に一応受け入れられている事が分かった。濾紙の正式の品質管理は、現在わが国のみが実施していると思われるが、新生児スクリーニングの根底に係わるものなので、品質管理の継続が必要であろう。

5) 技術研修の必要性に就いては、精度管理の結果が雄弁に物語っている。代謝異常症でも、クレチン症の場合でもやはり異常検体の見逃しは無くならない。一般の臨床検査と異なり、学校あるいは他の施設で経験することの少ない検査法だけに、新しい職員がスクリーニング検査担当となった場合経験不足のための問題が起りやすい。新生児スクリーニングの手技を全国的に共通のものとするのも大切である。これらの理由から、全国的な頻回の研修が必要である。各地の新生児スクリーニング担当の技術者からも定期的な全国的研修の要望が強い。現在の研修の体制に関しては、今後なんらかの形で改善される必要があるであろう。

2. 各スクリーニングの問題

1) 神経芽細胞腫スクリーニングの課題

このスクリーニングは、まだ歴史も浅く、しかも癌のマススクリーニングという難しい側面を持っている。それだけに種々検討を要する事柄も多い。この成果に就いては、沢田を中心とした委員会によりまとめられている。ただ、細部に就いて詳細に検討すると幾つかの問題がある。

まず、このスクリーニングのための尿を採取する方法である。一部の地域では、液体尿を用い、多くの地域では、東洋濾紙株式会社製濾紙No.2またはNo.63を使用している。しか

しこれらの方法は何れも問題がある。成瀬、沢田ら、二宮らは、より適切な濾紙を求め、No.327が最も適当であると結論付けている。また、どのような使い方が適当かに就いても研究をおこなった。

次に、スクリーニングの方法である。初め定性法で始まったこのスクリーニングも、最近HPLCによる定量法に切り替えられつつある。ただ、この方法によるスクリーニング結果を見ると、正常乳児おけるVMA・HVAの値がかなりばらついている。スクリーニングの為には、適切なカットオフ値の設定が必要であるが、現状では、このカットオフ値が、各地でかなり異なることが沢田らにより明らかにされた。この様なことは、スクリーニングのためには、決して好ましいことではない。早急な対応が必要である。

最近、モノクローナル抗体を用いたVMA・HVA定量用のELISA法が開発された。この方法が、神経芽細胞腫スクリーニングに応用可能であるか否かの検討が二宮ら、成瀬・沢田らにより行なわれた。初期段階の検討では使用可能ということである。ELISA法による定量でスクリーニングが実行可能ならば、マススクリーニングとして極めて有利である。引き続き研究されねばならない。

尚、この神経芽細胞腫スクリーニングに関しては、生後6ヶ月のスクリーニングのみでは、見逃しがあることは、既に知られている。適当な時期にもう一度スクリーニングを行うことが、果して妥当か否かという大きな問題が存在している。また、現在のスクリーニングで、自然に消失する性質のものも発見され、悪性のもとの区別されないままに、外科的処置が行われているのではないかとこの疑問も投

げかけられている。これらの問題は、簡単には解決出来ない問題なので、他の班とも協力しつつ、研究が継続されねばならない。

2) 先天性副腎過形成症スクリーニングの課題

このスクリーニングの特殊な課題としては、試薬間差の問題、未熟児などによる偽陽性の問題などである。これら問題の真の解決の為には、品質管理・精度管理などの導入が必要である。高杉らの研究も、この問題解決の為の大切な第一歩である。辻らはより高感度の試薬の開発を目指して研究を続けている。これは将来の全国的スクリーニングの改善のための重要なものである。

なお、このスクリーニングは、全国的実施後まだ間もないので、どのような予期せぬ問題が現実に発生するか、全国的な注意深い観察が必要であろう。

またこのスクリーニングで、一部の地域では、検査を自己の検査施設で行わず、外部の検査機関に依頼する、いわゆる“外部委託”が行なわれている。本疾患患者の一部では、極めて迅速な治療が必要なのであり、各道府県スクリーニング施設内で、出来得る限り、速やかに検査を行なう必要がある。外部委託は、放射性同位元素を用いた検査が行なわれていた頃の、過渡期の便宜的措置なのであり、この必要の無くなった現在、外部委託制度は中止すべきであろう。

3) クレチン症スクリーニングの課題

現在、わが国のクレチン症スクリーニングはTSH測定により実施されている。ただ、TSHの高いものは、 T_4 を測定する必要があるが、これをスクリーニングの段階で実施するかあるいは精密検査施設で行なうかが討議

すべき課題である。ただ T_4 測定で低値を示す場合、真の低値か、TBG欠損症あるいは低下症なのかを鑑別しなくてはならない。そこで最近遊離 T_4 (フリー T_4)を測定することが導入されている。宮井らは、この遊離 T_4 を測定するための新しいELISA法を開発した。これを用いた時に、新生児での正常値の分布と、カットオフ値の求める方法に就いての研究を行なった。今後遊離 T_4 を測定する場合の大切な資料である。

高田らは、Time-resolved Fluoroimmunoassay法を用いて、新生児濾紙血液中の遊離 T_4 を測定し、既存のRIA法との比較を行なっている。この方法も、マススクリーニングに応用可能ということである。今後これらの方法を用いて、その有用性、限界などに就いての研究を行い、スクリーニング施設で遊離 T_4 を測定すべきか否かに関しても、結論を出すことが必要と考えている。

入江らは、上述のごとく、クレチン症スクリーニングの精度管理に就いての研究を行なっているが、このスクリーニングでも、いわゆる“外部委託”が30%位残っていることにふれている。患者が最終的に診断される迄の時開の遅れ、委託に伴いエラーが起こる可能性も多くなることなどから、出来るだけ“外部委託”は避けるべきである。現在どの施設でも、容易に実行出来るELISA法があるのであり、検体を受け取った直後に、自己の施設内でTSH測定を行なうべきである。

4) 先天代謝異常症スクリーニングの課題

現在4種類のアミノ酸代謝異常とガラクトース血症のスクリーニングが行なわれているが、この課題として、新しいスクリーニング法の開発が必要である。ガラクトース血症に

関しては、酵素活性を測定するポイトラー法と、ガラクトース自体を測定するペイゲン・ファージ法とが広く実施されている。さらに一部でガラクトース脱水素酵素を用いた方法が実施されつつある。これらのガラクトース値を測定する方法が普及した場合、やはりポイトラー法も必要か否かという疑問がある。この点、慎重な研究が必要である。

アミノ酸測定はガスリーにより開発されたB I A法が30年間も実施され続けている。これに替わる新しい方法の開発が期待され、幾つかの案があり次年度以後検討を予定している。フェニールケトン尿症に関しては、フェニールアラニンのカットオフ値を2 mg/dlと

するべきであるという論文がある。バイオブテリン異常症を見逃すことがないようにするために、カットオフ値を下げたほうがよいか否か研究が必要であるが、今年度はこの点まだ検討未了である。

ホモシスチン尿症スクリーニングについては、メチオニン測定のカットオフ値を下げる事も試みられているが、やはり濾紙血液中のホモシスチン定量が必要という意見が多く、次年度以降の研究が必要である。MSUDスクリーニングに就いても、芳野の報告を見ると、ロイシンのカットオフ値の検討、ロイシンの軽度異常についての関係者の見解の一致が大切であると考えている。



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



要約: 現行のマススクリーニング, つまり全国的に実施されている先天代謝異常スクリーニング(PKU, ガラクトース血症, メプルシロップ尿症, ホモシスチン尿症, ヒスチジン血症), クレチン症スクリーニング, 先天性副腎過形成症スクリーニング, (以上を新生児スクリーニングと総称)および神経芽細胞腫スクリーニングについて, その個々の問題についての課題, あるいは幾つかのスクリーニングに共通する課題(全体的システムに関する問題と称す)について, 協同研究者の研究の意義, 筆者の見解, 或いは, 今年度は検討出来なかったが, 次年度以降に研究すべき問題などを概観的に述べた。