

### Ⅲ．現行マススクリーニング対象疾患の精査上の 問題点に関する研究

分担研究者 黒田 泰弘

研究協力者 一色 玄 大柳 和彦 加藤 精彦  
川村 正彦 下澤 和彦 白川 悦久  
武田 英二 武田 武夫 松浦 信夫  
松尾 宣武

#### (1) 研究目的

小児のマススクリーニングは発見された患児が一生、心身ともに健康であることを最大の目標としている。この目標を達成するためには「採血」、「スクリーニング検査」、「精査（診断）」、「治療」の各過程をこの順番に躰みなく進行させることが不可欠である。精査（診断）過程の役割はスクリーニング検査結果を受け取り、「迅速」かつ「确实」に疾患を診断し、その結果を治療過程へ手渡すことである。

先天代謝異常症、先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）、神経芽細胞腫および先天性副腎過形成症の新生児・乳児マススクリーニングが全国的規模で実施されるようになって、多数の患児が発見されている。しかしマススクリーニング実施前には予想できなかった精査上の問題点が提起され、解決を迫られている。

精査上の問題点は「确实に診断する」あるいは「迅速に診断する」に拘わるものである。确实性に関する問題の解決には現行診断法の感度を上げること、あるいは全く新しい診断法を開発することにより対応しなければならない。一方、迅速性に関する問題点は現行診断法の簡便化、あるいは新しい診断法の開発により解決しなければならない。

本年度は先天代謝異常症、クレチン症、先天性副腎過形成症および神経芽細胞腫の精査に関する下記の問題点について研究した。

#### (2) 研究班の組織

〈分担研究者〉

黒田 泰弘（徳島大・小児科）

〈研究協力者〉

(A) 先天代謝異常症

一色 玄（大阪市大・小児科）

大柳 和彦（札幌医大・小児科）

川村 正彦（名城病院・小児科）

武田 英二（徳島大・小児科）

(B) クレチン症

松浦信夫（北海道大・小児科）

松尾宣武（慶応大・小児科）

白川悦久（徳島大・小児科）

(C) 先天性副腎過形成症

加藤精彦（山梨医大・小児科）

下澤和彦（東京医歯大・小児科）

(D) 神経芽細胞腫

武田武夫（国立札幌病院・小児科）

### (3) 研究成果

#### (A) 先天代謝異常症

1. ガラクトース血症の各型の尿中ガラクトチール量について（大阪市大・一色 玄）

〈問題点〉

新生児の血中ガラクトース増加はガラクトース代謝関連酵素欠損によるより肝障害、肝の未熟性等によることが多い。したがって酵素欠損とそれ以外の原因の簡便な鑑別法が必要である。

〈結果、結論〉

乳糖摂取制限下での尿中ガラクトチール量はガラクトース代謝関連酵素欠損症に比して肝障害で低値を示した。したがって、尿濾紙によるガラクトチールの定量はガラクトース血症の鑑別に有用であろう。

2. ガラクトカイネース欠損症のスクリーニング法（名城病院・川村正彦）

〈問題点〉

ガラクトース血症の精査では放射性同位元素を用いてガラクトキナーゼ活性が測定される。

放射性同位元素を扱えない精査機関でも行えるガラクトキナーゼ活性測定法が必要である。

〈結果、結論〉

血液濾紙（3mmディスク）1～4個を用いて迅速に測定できる蛍光法を確立した。

3. 酵素欠損の認められない持続性高ガラクトース血症（徳島大・武田英二）

〈問題点〉

酵素欠損も肝機能異常もみられない持続性高ガラクトース血症の病因検索と診断法の確立が必要である。

〈結果、結論〉

マス・スクリーニングで発見された持続性高ガラクトース血症の中に赤血球、肝のガラクトース代謝関連酵素も肝機能も正常な症例が見出された。血中にはガラクトースのみ著増し、ガラクトース-1-リン酸は正常であった。病因として肝細胞膜でのガラクトースの輸送障害が考えられた。今後、培養皮膚線維芽細胞、肝細胞を用いて病因を明らかにし、診断法を確

立する。

#### 4. 濾紙血液ホモシステイン測定についての検討（札幌医大・大柳和彦）

〈問題点〉

ホモシステイン尿症の精査では血中遊離ホモシステインとともに蛋白と結合した結合型ホモシステインの定量が重要である。したがって遊離型と結合型とを含めた血中総ホモシステインの簡便な測定法の確立が必要である。

〈結果，結論〉

血液濾紙を用いる血中総ホモシステインの蛍光測定法を確立した。この方法により新生児2万名をスクリーニングしたが患者は発見されなかった。

#### (B) クレチン症

##### 1. マス・スクリーニングで発見された軽症クレチン症のホルモン動態（北海道大・松浦信夫）

〈問題点〉

治療を要する軽症クレチン症と治療不要な一過性高TSH血症との早期鑑別が必要である。

〈結果，結論〉

精査時，血清 $T_3$ ， $T_4$ ，TSHは軽症クレチン症と一過性高TSH血症とで差違はなかった。大部分の軽症クレチン症は生後6カ月前後でもTSH値が正常化せず，一過性高TSH血症と区別された。また軽症クレチン症全例でTRH試験は過剰反応を示した。したがって両者の鑑別には生後6カ月前後でのTRH試験が必要であろう。

##### 2. 甲状腺ホルモン濃度と年齢の相関について（慶応大，松尾宣武）

〈問題点〉

クレチン症の精査および治療に際して，血中甲状腺ホルモンの加齢に伴う変動等を考慮する必要がある。

〈結果，結論〉

血中甲状腺ホルモン，TSHの正常小児年齢別基準値を設定した。血中 $T_4$ は加齢とともに低下した。 $T_3$ ，TBGは思春期に低下した。 $T_3$ ，遊離型 $T_3$ ，TSHは女兒に比して男児で高値を示した。しかし遊離型 $T_4$ は年齢，性差，思春期の影響が少なく，甲状腺機能の最も安定した指標と思われた。

##### 3. クレチン症の脳発達 — MRIによる検討 —（徳島大・白川悦久）

〈問題点〉

マス・スクリーニングで発見され，治療されたクレチン症の治療成績が期待した程，良くない。その原因を検討するためには脳の発達状態をDQ，IQなど機能面からとともに形態学的な面からも評価する必要がある。

〈結果，結論〉

マス・スクリーニングで発見され，治療されたクレチン症について新生児期と1歳時とに脳のMRIを検査した。新生児期の異常の有無は判定困難であったが，1歳時にはDQは正

常であったが、MRI上、髄鞘化の明らかな遅れがみられた。今後、多数例についての検討が必要である。

### (C) 副腎過形成症

#### 1. 先天性副腎過形成症に対する現行マス・スクリーニングの限界とその対策

##### 1. 看過される可能性のある塩喪失型先天性副腎過形成症の存在(山梨医大・加藤精彦)

###### 〈問題点〉

現行のマス・スクリーニングで見逃される先天性副腎過形成症がある。

###### 〈結果, 結論〉

マス・スクリーニング実施前に発見された先天性副腎過形成症20例を分析した。男児例は生後10日以内に、女児例は生後11日以後に発症することが多かった。20例中2女児例は現行マス・スクリーニングで見逃される可能性があった。この2例では血中17-OHP(17-hydroxyprogesterone)の上昇に先行して、血中21-deoxycortisolの上昇がみられた。さらに発症前に11-deoxycorticosterone, 11-deoxycortisolの上昇がみられ、胎児副腎機能の残存が考えられた。したがって21-deoxycortisolによる早期診断法の確立が必要である。

#### 2. 先天性副腎過形成症マス・スクリーニングでの偽陽性の原因分析と確定診断法の検討

(東京医歯大・下澤和彦)

###### 〈問題点〉

現行マス・スクリーニングが開始されてから未熟児に限らず多種多様な原因による偽陽性がみられるようになった。また精査中、血中17-OHPが外注検査所で測定され、高値のため患者とされた新生児が少なからずある。

###### 〈結果, 結論〉

偽陽性の原因は表のように分類された。

表 マススクリーニング偽陽性の原因

- 
1. 新生児の血中17-OHP濃度が実際に高値の場合
    - (1) 副腎皮質の未熟性……未熟児
    - (2) ハイリスクスクリーニングなどによる早すぎる採血
    - (3) 副腎皮質の刺激状態
      - a) ストレス……………仮死, 低血糖, 感染, 先天性心疾患など
      - b) ACTH投与(黄疸に対して)
    - (4) 薬剤の影響……………母親への薬剤投与  
(流早産治療薬や子宮頸管熟化剤)
    - (5) 一過性高17-OHP血症?
    - (6) 21-hydroxylase欠損症以外の先天性副腎過形成症  
(11 $\beta$ -hydroxylase欠損症?)
    - (7) ステロイドホルモン産生腫瘍

2. 新生児の血中 17-OHP 濃度が実際には高値でない場合

(1) 17-OHP 以外のステロイドの交叉反応

- a) 血中ステロイドの交叉反応
- ・副腎皮質の未熟性……未熟児
  - ・21-hydroxylase 欠損症以外の先天性副腎過形成症  
11 $\beta$ -hydroxylase 欠損症  
3 $\beta$ -OH-steroid dehydrogenase 欠損症
  - ・母親への薬剤投与
  - ・ステロイドホルモン産生腫瘍
- b) 採血時あるいはその後のステロイドによる汚染
- ・採血用濾紙の汚染……ステロイド軟膏、注射薬など
  - ・再生注射器や注射針による採血

(2) 測定に伴うトラブル

- a) 検体の取り違いあるいはプレート挿入の誤り
- b) キットの不備
- c) 薬品によるプレートや器具の汚染
- 

$^3\text{H}$ -RIA 法による血清 21-DOF (21-deoxycortisol) 濃度は患児のほぼ全例で偽陽性児の 10 倍以上の高値を示した。先天性副腎過形成症の診断では血清 17-OHP と 21-DOF 濃度の測定が最も確実である。また広く外注検査所で使用されている  $^{125}\text{I}$ -RIA キットを用いるときには必ず抽出法で測定すること。

(D) 神経芽細胞腫

1. マス・スクリーニングで発見された神経芽細胞腫の分析 (国立札幌病院・武田武夫)

〈問題点〉

マス・スクリーニングで発見される神経芽細胞腫の中に自然退縮例が存在する可能性がある。

〈結果、結論〉

マス・スクリーニングで発見された 26 例は嶋田の病理組織学的分類によれば 2 例だけが予後不良群、他は予後良好群であった。血清NSE値は予後不良 2 例で高値を示した。尿中HVA/VMA比はマス・スクリーニング陽性例では 2 以下、偽陰性例では著しい高値を示す例と低値を示す例とがあった。血清LDH値は悪性度よりむしろ腫瘍量を反映した。自然退縮を示唆する指標は見出しなかった。



## 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)研究目的

小児のマススクリーニングは発見された患児が一生、心身ともに健康であることを最大の目標としている。この目標を達成するためには「採血」、「スクリーニング検査」、「精査(診断)」、「治療」の各過程をこの順番に滞りなく進行させることが不可欠である。精査(診断)過程の役割はスクリーニング検査結果を受け取り、「迅速」かつ「確実に」疾患を診断し、その結果を治療過程へ手渡すことである。

先天代謝異常症、先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)、神経芽細胞腫および先天性副腎過形成症の新生児・乳児マススクリーニングが全国的規模で実施されるようになって、多数の患児が発見されている。しかしマススクリーニング実施前には予想できなかった精査上の問題点が提起され、解決を迫られている。

精査上の問題点は「確実に診断する」あるいは「迅速に診断する」に拘わるものである。確実性に関する問題の解決には現行診断法の感度を上げること、あるいは全く新しい診断法を開発することにより対応しなければならない。一方、迅速性に関する問題点は現行診断法の簡便化、あるいは新しい診断法の開発により解決しなければならない。

本年度は先天代謝異常症、クレチン症、先天性副腎過形成症および神経芽細胞腫の精査に関する下記の問題点について研究した。