

# 代謝疾患・内分泌疾患等のマススクリーニング， 進行阻止及び長期管理に関する研究の実施にあたって

主任研究者 黒田 泰弘

## 〈はじめに〉

我が国においては昭和52年からフェニルケトン尿症，メープルシロップ尿症，ヒスチジン血症，ホモシスチン尿症，ガラクトース血症の先天代謝異常症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検査が全国的な規模で実施されている。ついで昭和54年からは新生児を対象としたクレチン症のマススクリーニングが，昭和59年からは乳児（6カ月）を対象とした神経芽細胞腫のマススクリーニングが実施されるようになった。さらに平成元年からは先天性副腎過形成症の新生児マススクリーニングが開始された。

マススクリーニングの実施により我が国における各疾患の発見頻度が明らかにされ（本研究班平成元年度研究報告書3頁），また最近，マススクリーニングが開始されたばかりの副腎過形成症は約2万人に1人の頻度で発見されている。マススクリーニングで発見された患児は直ちに精査機関で診断，治療されて，マススクリーニングの効果を上げている。とくにフェニルケトン尿症，ヒスチジン血症，クレチン症の大部分の発達指数あるいは知能指数は80以上であり，神経芽細胞腫の大部分は治癒が期待あるいは判定されている。しかし，マススクリーニングが実施され，データおよび経験が蓄積されるにつれて患児の長期予後，マススクリーニングシステム，精査等に関する問題点が数多く提起されるようになった。またマススクリーニングの新しい対象疾患の検討も望まれている。

## 〈マススクリーニングに関する主な問題点〉

小児を対象とするマススクリーニングは発見されたすべての患児が一生涯，心身ともに健康であることを最大の目標にしている。したがってマススクリーニング実施後，提起された問題点は早急に解決されなければならない。以下に現在，提起されている主な問題点を挙し，説明する。

(1) マススクリーニングで発見された患児を長期間にわたって詳細に追跡調査する全国レベルでの体制が不十分である。

最近の研究ではマススクリーニングで発見された患児の単なる生命予後や知能指数の調査だけでなく，言語および行動面からの発達評価も重要であることが示されている。マススクリーニングで発見された患児を全国レベルで詳細にフォローアップする体制を作り，その体制を長期間にわたって維持することが必要である。

2) マターナル・フェニルケトン尿症予防のための統一されたガイドラインがない。

マススクリーニングで発見され，治療により正常に発育・発達し，治療を中止したフェニル

ケトン尿症の女性が妊娠すると胎児に遺伝的な異常がなくても母体由来の高濃度のフェニルアラニンに曝れるので小頭症、心奇形などをもったこどもが生まれる。このようなマターナル・フェニルケトン尿症の具体的な予防対策が提案される必要がある。

3) ヒスチジン血症は自閉症、学習障害を合併する頻度が高いか。

ヒスチジン血症は放置すると軽い知能障害や言語発達遅滞をきたす疾患と考えられていた。しかしマススクリーニングで発見された大部分の患児の知能指数は治療の有無にかかわらず正常である。そこで一般には血中ヒスチジン値が15mg/dl以上の場合にのみ治療されている。しかし、血中ヒスチジン値とは関係はないが、ヒスチジン血症は自閉的行動などをきたし易いとの報告がある。

4) マススクリーニングで発見され、手術を受けた神経芽細胞腫患児の中に自然に治癒する症例がかなり含まれている可能性はないか。

世界に先駆けて開始された神経芽細胞腫のマススクリーニングにより約8000人に1人の高頻度で患児が発見されている。発見された患児の大部分は治療により治癒が期待あるいは判定されている。しかし、神経芽細胞腫には自然に退縮するものがあり、マススクリーニングにより、多くの自然退縮例も発見しているのではないかと疑問も出されている。

5) マススクリーニングで発見されたクレチン症の知能予後はさらに改善できるのではないか。

マススクリーニングで発見され、6歳以上になったクレチン症に対して全国統一した知能検査法で発達状態を評価したところ、大部分の患児では知能指数は正常であり、微細脳障害徴候でもあまり異常がみられなかった。しかし、サイロキシンの初期投与量が少ない症例、生後1カ月以後に初診する症例などがまだみられるので知能予後の改善余地が残されている。

6) 先天性副腎過形成症のマススクリーニングの効果などを評価・検討するためのデータがまだ十分でない。

副腎過形成症のマススクリーニングは平成元年に開始されたばかりであり、長期予後はもちろんのこと、スクリーニング方法、品質・精度管理などに関するデータの蓄積および検討が不十分である。

7) 採血機関、マススクリーニング検査機関、および精査機関の間の連携が必ずしも円滑でない自治体がある。

検査機関がスクリーニングで発見された症例の診断・経過について、報告を受けていないことがある。採血機関に発見された患児についてのその後の報告が届かないことがある。この問題を解決するためにはマススクリーニングに関係する産科医、小児科医、検査機関、行政の4者による委員会が必要である。このような委員会が全く設置されていない自治体があり、また設置されていても殆んど活動していないところも少なくない。

8) 現在でも、軽度異常の外部精度管理検体を見逃す検査機関がまだある。

検査精度の低下は技術者の交替などによることが多いようである。熟練した技術者の確保、

適切な技術研修などが必要である。

9) マスクリーニングにおける見逃し例が報告されている。

神経芽細胞腫，ホモシスチン尿症，クレチン症，副腎過形成症などのマスクリーニングで見逃し例が報告されている。見逃しの頻度を明らかにするとともにスクリーニング方法，スクリーニング時期などの検討が必要である。

10) 高脂血症およびウイルソン病はマスクリーニングの対象疾患となりうるか。

高脂血症は動脈硬化症や虚血性心疾患の主要危険因子の一つであり，早期に発見し，治療することが重要である。またスクリーニング方法も確立されているが新生児期には血清コレステロール値が不安定で変動し易くマスクリーニングができないこと，ミルクや離乳食の時期に食事療法が難しいこと，薬物使用の成長への影響が不明であることなどがマスクリーニングを実施する上での問題点として提起されている。

ウイルソン病は銅代謝異常症で，銅が組織に沈着することにより肝障害，神経症状をきたす。すでに血中セルロプラスミンを検出するマスクリーニング法が確立され，ペニシラミンによる治療効果も確認されている。しかし正常小児でも新生児期には血中セルロプラスミン値が低いので新生児期のマスクリーニングは実施できない。

## 〈本年度の分担研究〉

マスクリーニングに関する問題点の解決をめざして，本年度もつぎの4つの分担研究班により研究を進めることにした。

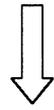
- I. 現行マスクリーニングにより発見された患児の管理と長期予後に関する研究班  
(分担研究者 和田義郎)
- II. 現行マスクリーニングシステムの問題点に関する研究班 (分担研究者 成瀬 浩)
- III. 現行マスクリーニング対象疾患の精査上の問題点に関する研究班  
(分担研究者 黒田泰弘)
- IV. マスクリーニングの新しい対象疾患とその実施年齢およびスクリーニング法に関する研究班  
(分担研究者 成澤邦明)

本年度の研究成果は分担研究者報告に記載されてある。



## 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



はじめに

我が国においては昭和 52 年からフェニルケトン尿症,メーブルシロップ尿症,ヒスチジン血症,ホモシスチン尿症,ガラクトース血症の先天代謝異常症 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検査が全国的な規模で実施されている。ついで昭和54年からは新生児を対象としたクレチン症のマススクリーニングが,昭和59年からは乳児(6 ヶ月)を対象とした神経芽細胞腫のマススクリーニングが実施されるようになった。さらに平成元年からは先天性副腎過形成症の新生児マススクリーニングが開始された。マススクリーニングの実施により我が国における各疾患の発見頻度が明らかにされ(本研究班平成元年度研究報告書 3 頁),また最近,マススクリーニングが開始されたばかりの副腎過形成症は約 2 万人に 1 人の頻度で発見されている。マススクリーニングで発見された患児は直ちに精査機関で診断,治療されて,マススクリーニングの効果を上げている。とくにフェニルケトン尿症,ヒスチジン血症,クレチン症の大部分の発達指数あるいは知能指数は 80 以上であり,神経芽細胞腫の大部分は治癒が期待あるいは判定されている。しかし,マススクリーニングが実施され,データおよび経験が蓄積されるにつれて患児の長期予後,マススクリーニングシステム,精査等に関する問題点が数多く提起されるようになった。またマススクリーニングの新しい対象疾患の検討も望まれている。