

マススクリーニングシステムに関する研究班

現行マス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

分担研究者 和田 義 郎

前年度に続いて「現行マス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」分担研究に従事したので、その概要を報告する。各々の研究内容の詳細については以下に掲載される個別の研究報告を参照していただきたい。

新生児マススクリーニングが本邦において全国的な規模で開始されたのは昭和 52 年であり、パイロットスタディは更にその前から行われていたので、その頃発見された患児は既に中等・高等教育を受ける年齢にまで達していることになる。この年齢層ではアンケート等の調査に対する回答にも信頼性が増し、問題点がある場合の探究にも協力が得られ易い。

このように 10 年以上に亘る患児長期追跡調査はこれまでのマススクリーニングの成果を評価して今後のマススクリーニングの計画を樹てる上での貴重な資料となるであろう。

(A) 先天代謝異常

青木菊麿氏（母子愛育会総合母子保健センター）はメーブルシロップ尿症の追跡調査結果を報告している。その報告によればこれまでの本邦の新生児マススクリーニングで発見された症例は平成 2 年 3 月末までに 31 例に達している。しかしメーブルシロップ尿症はマススクリーニング対象疾患の中でも特に難病とされていて、事実その内の 5 例は経過中に死亡したので死亡率は 16% にも達し、また生存している患児の IQ や DQ も 80 以下を示すものが全体の 40% に達している。当初は正常と判定された児が感染症罹患時にメーブルシロップ尿症と診断され、急性増悪によって結果的に心身障害に陥ったケースもあり、スクリーニングの方法にも、また治療上にも改善すべき余地のあることを指摘するものであった。

長谷 豊氏（大阪小児保健センター）はシスタチオニン β 合成酵素障害に基くホモシスチン尿症の長期予後について検討を加えている。現行のホモシスチン尿症マススクリーニングは血中メチオニン高値の児をふるい分けるものであるが、陽性者 77 例の中から酵素障害と診断された 16 例（内 1 例はスクリーニング後の臨床診断）について調査している。その結果、(1) 本邦では乳児期に死亡する症例が比較的多いこと、(2) 当初尿中ホモシスチン陰性のため単なる高メチオニン血症と判断され治療開始が遅れる症例のあること、(3) VB₆ に不応性のもの

が多く、暫定治療指針を見直す必要があること、(4) 初期治療にはメチオニン制限食を第一選択とすべきこと等を挙げている。報告書の文末に示唆されている治療のためのベタイン投与が水晶脱臼の予防と血中ホモシスチンの低下のために有効であることが証明されれば長期管理は現状よりもずっと効率的になるものと予想される。

フェニルケトン尿症に関する研究としては5題が報告されているが、島田司巳氏（滋賀医大）のグループは近年進歩が目覚ましい DNA 分析の手法を応用して古典的フェニルケトン尿症4例の遺伝子変異部位を明らかにし、家系内での保因者診断法を開発するための研究を行った。その報告によれば4例中3例は日本人に多いハプロタイプ4のホモ接合であったが、1例はハプロタイプ2のホモ接合でこの患児では一塩基置換によりアルギニンコドンが終止コドンに変換していることが判明した。このようにフェニルケトン尿症の成因を分子レベルまで掘下げて追究することにより、将来は新しい疾患分類も可能となるかも知れない。

フェニルケトン尿症の女性患者が血中フェニルアラニン高値のまま妊娠・出産した場合のリスクとして多発奇形や发育障害の児が生まれる（マターナル PKU）ことが挙げられているが、大浦敏明氏（大阪厚生療育センター）のグループは実験的に高フェニルアラニン血性の妊娠ラットを作成して、(1) フェニルアラニン摂取制限した時に他のアミノ酸の補給は必要か、(2) 糖やエネルギーの代謝がマターナル PKU の成因と関係があるか、また治療に役立つかについて研究している。その結果、フェニルアラニン高値の場合に体内の蛋白合成は低下し、他のアミノ酸やグルコース添加で更に低下することが判明した。インシュリン同時投与の場合でも、グルコース単独投与と同様に胎仔へのフェニルアラニン移行が促進されることを示すデータが得られ、マターナル PKU 発生予防の上で重要な知見と考えられる。

大和田操氏ら（日大）は、成人女子フェニルケトン尿症患者の妊娠に当り“まずい食事”のために長期間フェニルアラニン摂取量を抑制することが不可能となる場合もあり得るとしてこれを重視し、最近開発された LPP（低フェニルアラニンペプチド）ミルクを用いて管理し、更に妊娠24週以後は LPP をそのままの形で投与して正常児を出産せしめ得たことを報告している。LPP は製品100g中の蛋白が84gであり、その中のフェニルアラニン0.25%とそれのみを選択的に低下させた製品で、一旦食事療法を中断した女性患者が妊娠を控え食事療法を再開する場合には極めて有用と判断される。この上は今後毎年次々と成人に達し、人数の増えて来る女性患者に不自由なく投与出来るだけの量産体制が整うことを期待したい。

住吉好雄氏（横浜市愛児センター）は新生児マススクリーニングにより早期発見・治療が可能となった結果フェニルケトン尿症女子の結婚・出産という事態が生じ、マターナル PKU という疾患概念を生じることになったと論じ最近の文献の検索からマターナル PKU 発生予防策を考察している。氏によれば妊婦の血中フェニルアラニンが11~15 mg/100 ml のレベルでも児の22%が精神薄弱、35%が小頭症、6%が先天性心疾患、56%が低出生体重児（2500g以下）という。マターナル PKU の発生を予防するために、(1) 分娩終了まで食事療法を継続、(2) 婚前カウンセリング、(3) 患者と家族との接触を絶やさない、(4) 患者登録の4項目が

重要であるとしている。

齊藤久子氏ら（名古屋市大）は長期追跡中のフェニルケトン尿症患者 11 例について経年的な発達経過を報告している。この内マスキング以前の 2 症例を除いては知能発達は正常範囲内であった。食事療法をいつまで続けるかが大きな問題であり、可能であれば成人後まで継続すべきではあろうが、同時に患者の加齢に伴った日々の管理に別の多くの問題もあることが推測される。

数年前からその評価を巡って議論が続けられているヒスチジン血症の追跡調査について武貞昌志氏ら（大阪小児保健センター）は長期に亘って追跡調査中の 40 例について従来の方法に MS 社会能力評価尺度を加えて患児の発達・行動を検討している。社会性・社会能力・行動評価について 3 群に分け平均値を出し対照群と比較すると、総合判定で 3 歳児健康審査や小学校での問題児チェックによる頻度より高いとし、今後は、(1) スクリーニング告知を受けた児の中に問題を持つ児がいるという視点と、(2) スクリーニングということの意味づけの問題を慎重に整理し、こども達に対してどう対応することがこども達にもっとも幸せなことなのかという視点に立って結論を下すべきだと述べている。

(B) クレチン症

猪股弘明氏（帝京大）らは先年発表したマスキングで発見されたクレチン症患児の知能予後に関する全国調査のデータの内、知能指数に関する部分を修正 WISC-R 知能検査法により評価し直している。従来の WISC 法から WISC-R 法に切替えた時に得点が大幅に低下し連続性をもった評価が出来ないとして問題になったが修正 WISC-R 法により連続性をもたせることが出来るようになったといわれる。それによれば 88.6 ± 18.2 と報告した全尺度 IQ は 97.5 ± 14.8 と修正されるが一般小児の推定値よりはまだ低い。第 2 回全国調査の中間報告でも 99.2 ± 15.0 となるがまだ低値である。病型別では欠損性のものが、異所性や合成障害性のものより有意の低値を示した。

鶴原常雄氏（大阪小児保健センター）らは血中のリバーストリオドサイロニン（rT3）が生体の甲状腺機能状態により調整されるとの説に従って、正しく甲状腺機能を反映するか否かについて検討している。そして rT3 の低下がみられる症例は全て T4 補充療法を必要としたが rT3 濃度が低下しなければ T4 による治療を必要としなかったことから、rT3 濃度の方が T4 濃度より鋭敏に甲状腺機能状態を表わすことが判明したとしている。

(C) 神経芽細胞腫

神経芽細胞腫に対するマスキングが実施されて以来、発見される症例の数は年々増加し既に年間 100 例以上に及んでいる。しかもその殆んどが早期化学療法・外科手術により救命されている。人口動態の上でどのような効果が現れているかを埒 嘉之氏（東邦大）が調査している。その結果によれば近年の神経芽細胞腫による 1～4 歳児の死亡は同年齢小児 10 万人当たり 0.77～0.86 であり、以前と比較して減少していることがうかがわれた。今後年長児の症例が減少するかどうかにより現行マスキングによって発見されている神経芽細胞

腫の本質がはっきりするのではないかと考えられる。

角田昭夫氏（神奈川県立こども医療センター）のグループは同センターで治療を行った 35 例の神経芽細胞腫に対する治療成績と問題点を分析している。Ⅰ・Ⅱ期の早期例が多く 77% を占めたが中には進行例も見出されている。腫瘍の大きさと病期との相関は見られなかった。治療に伴う副作用は 37% に認められている。より有効かつ効果的な診断・治療システムを確立するためには限局性・早期発見の症例の自然歴を観察・検討することが必要と氏は述べている。

また角田氏は第 6 回日本小児がん研究会の席上で行われた神経芽細胞腫のマスクリーニングについての討論内容について別に報告をしている。それによれば、(1) マスクリーニングの意義については疑うところはない、(2) 1 歳以後の発症例はマスクリーニングによる発見例に比べて予後不良因子を多くもつ、(3) これらをもっと早く発見する方法の確立が重要である、(4) 個々の研究者に委せず神経芽細胞腫全体に対する治療方針を確立しなければならない、と述べている。札幌市衛生研究所を中心とする 14～16 カ月での再スクリーニング計画についても紹介がなされた。

(D) 先天性副腎過形成症

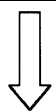
諏訪城三氏（神奈川県立こども医療センター）のグループはこれまでのスクリーニングで得られた成績として、約 200 万人の検査を行い 104 例の患者を発見したと報告している。地域としては中国、四国地方に多く、性差はなく、塩喪失型の方が単純男性化型の約 4 倍強多く発見されている。6 医療機関で扱ったもののみに限定すると、女兒 11 例の内 9 例が半陰陽を示し、5 例は既にそのことのために病院を受診していた。程度の差はあっても全例でレニン活性の上昇が見られ、高 K 低 Na 傾向や日齢とともに塩喪失症状を示したものなどもあるので、マスクリーニングで発見した場合には全例を塩喪失型とみなすべきだという。また各症例に対し医療機関がもっと迅速に対応することが要請されている。

五十嵐良雄氏（浜松医大）のグループはマスクリーニンズによって発見された 4 症例の成長・発達・臨床経過・治療法につき報告している。最長期間追跡例は 9 歳男児例である。全例とも体格はほぼ標準で骨成熟の亢進は認めず、他の血液生化学的検査にも異常はない。発達指数も良好であった。児の状態を示す指標としては血中 17-OHP がふさわしいが副腎不全の時に異常を示さなかった例もあるのでこれのみに依存すべきではないという。

新生児および乳児のマスクリーニングに関し、種目の多さ、受検率、精度管理などどの部分をみても諸外国のマスクリーニングをリードしていると申しても過言ではない。実施までに十分な時間をかけてパイロットスタディを行い、問題点を抽出し改善策を煮詰め全国的なコンセンサスを得て実行に移すという慎重さと、マスクリーニングを効果的なものとするた

めの官学民挙げての協力とがあったことを忘れてはならない。しかしそれ程の努力をしてもなお個々の項目に各々の問題が残されていることは各研究者の研究報告を仔細に検討すれば十分理解し得る処であろう。

マスキングが全国的に実施されてから 10 年以上を経た種目については長期成績を調査する分担研究グループとしての評価を次回は提出したいと考えている。



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



前年度に続いて「現行マス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」分担研究に従事したので、その概要を報告する。各々の研究内容の詳細については以下に掲載される個別の研究報告を参照していただきたい。

新生児マススクリーニングが本邦において全国的な規模で開始されたのは昭和 52 年であり、パイロットスタディは更にその前から行われていたので、その頃発見された患児は既に中等・高等教育を受ける年齢にまで達していることになる。この年齢層ではアンケート等の調査に対する回答にも信頼性が増し、問題点がある場合の探究にも協力が得られ易い。このように 10 年以上に亘る患児長期追跡調査はこれまでのマススクリーニングの成果を評価して今後のマススクリーニングの計画を樹てる上での貴重な資料となるであろう。