

Ⅱ．現行のマスクリーニングの問題点に関する研究

平成2年度研究概要

分担研究者：成瀬 浩

研究協力者：芳野 信，高田五郎，入江 実，宮井 潔，
辻 章夫，高杉信男，澤田 淳，山本圭子，
二宮恒夫，皆川 進

〔要約〕 今年度は，昨年度に引き続き，新生児スクリーニング・神経芽細胞腫スクリーニングについて，システムの問題，スクリーニング技術の問題を分けて，研究協力者に検討をお願いした。新生児スクリーニングシステムに関しては，各地区のスクリーニングテストを実施する技術部門と，発見された患者の診断治療を依頼される，小児科医部門を中心とした臨床医との連携の問題が重要な検討課題であり，また広義の精度管理の問題も今年度の重要検討課題の一つである。神経芽細胞腫スクリーニングに関しては，発見もれ対策が1つの課題であり，さらに，スクリーニングで発見された患者について，一部に自然消失を示す腫瘍をもつ者が含まれている可能性があるのではないかと疑問について答えることも当面の大切な研究である。スクリーニング技術の問題としては，新しいPKU法の開発研究，クレチン症のTSH測定技術の問題，先天性副腎過形成については，試薬の改良の問題などが検討された。神経芽細胞腫の場合，技術的なこととしては，VMA，HVAのモノクローナル抗法によるELISAの導入の可否が大切な課題となって来た。上記の問題について，各協力者の研究の重点を紹介し，来年度に向けて，問題点の整理することとする。

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，スクリーニングシステム

I. システムに関する問題

1) 新生児マススクリーニングシステムの問題

芳野ら（久留米小児科）は，今年度は，検査実施機関から見ての問題を把握するためアンケートを行なった。この中で，24%の

検査機関については，スクリーニングで発見された例の診断経過について，報告を受けていないことがわかった。同様な問題は，皆川（日母）によっても以前から指摘されている。採血を実施している産科医側に，発見された患者についてのその後の報告が届かないこと

が少なくないとのことである。この点は、早急に解決されなければならないことで、この解決をどうしたらよいか検討を続ける必要がある。このような問題を避けるためには、この新生児スクリーニングに関係する、産科医、小児科医、検査実施機関、行政の4者による委員会が必要であろう。この様な委員会の必要性については、マススクリーニング開始より強調されているが、全く委員会が設置されていない自治体もあり、また存在しても殆ど活動していない例も少なくないとのことである。来年度は、この様な、各自地体でのスクリーニング実施システムの状況を詳しく把握すると共に、この改善について、どうしたらよいか、対策を協議し、システムのあるべき姿についてのわれわれの意見をまとめたいと思っている。

また芳野の調査によると、採血が不十分で、必要な検査が出来ない検体がまだ存在し、7つの地方自治体では、1項目も検査出来ない様な不備検体が1%を越えているとの報告である。また、現在のスクリーニング対象疾患の中には、緊急な処置を必要とするメイブルシロップ尿症、ガラクトース血症、副腎過形成症などがあるが、この緊急連絡システムの確立されていない機関が、38%存在するという現実も報告された。これらも早急に解決すべき事項であり、より詳しい実情を把握し、有効な対策を樹立したいと考えている。

新生児スクリーニングシステムの中で、重要なものは、精度管理の問題がある。この点については、入江（京都大第一内科）、成瀬らにより検討がつけられている。外部精度管理検体を用いた全国的正確度テストについては、代謝異常症とクレチン症についてののみ

実施されている。今年もまだ軽度の異常検体を見逃す施設がなくなる。また、記入誤りなどもなくなる。この1つの理由は、新しい技術者の技術的不慣れが考えられる。また、中には現在の多種目スクリーニングを実施するには不十分なマンパワーの所があるということか、芳野の調査でも指摘されている。この点のシステムについても、更に詳しい調査が必要であろう。また、技術的研修の必要性、習熟した技術者の確保の重要性が痛感される。

尚精度管理の中で、クレチン症スクリーニングと、先天性副腎過形成症スクリーニングの場合、検体を送られてくる各自治体のスクリーニング施設内で、これらが実施されないで、わざわざ、外部の別の施設で行う、いわゆる、「外部委託」制度をとっている所が13ヶ所あるとのことであった。副腎過形成症の場合は外部委託は少いが、その替りに、今迄の代謝異常症スクリーニングを外部委託する様になった所が何ヶ所かある。これは決して好ましいことではない。これらの所では、検査もおそくなり、また検体の切り離し、移送などに伴うエラーの発生の可能性も多くなる。多くの人々から指摘されていることだが、外部委託というシステムは、出来るだけ早く解消されるべきである。これは、クレチン症スクリーニングで、ラジオアイソトープを使用しなければならなかった頃の、苦肉の策なのである。ELISA法が普及した現在、検体を受取った所で、早急に全て検査を実施する本来の姿に戻すべきである。

尚今迄も先天代謝異常症スクリーニングの標準物質、採血用紙については、厳密な品質管理が行われている。今年より、入江・成瀬

らにより、クレチン症、副腎過形成症スクリーニング用のELISA試薬全てについて、品質管理が開始された。ELISA試薬を製造する全ての会社の協力により、全ロットについて、品質管理が行われている。これにより標準物質や試薬ロット差などの、品質上の問題に関係するトラブルは予防可能であろう。

特に先天性副腎過形成症スクリーニングに関しては、分析試薬のメーカーの違いにより、血中17-OHP値がかなり違ってくるという問題がある。この点については、上記の問題の根本的な解決にはならないが、上述の品質管理により、試薬毎の差異が客観的に把握されることが可能となり、大きな混乱は回避出来ることを期待している。なお、この先天性副腎過形成症スクリーニングにたいしては、外部制度管理検体を用いた、正確度テストの実施が必要である。ことに、上記の問題が存在するだけに、全国的精度管理の開始が望ましい。

2) 神経芽細胞腫スクリーニングシステムの問題

このスクリーニングは、わが国が初めて全国システムを確立し始めたものであり、歴史も浅く、しかも悪性腫瘍の早期発見ということで、極めて困難な課題である。従って、新生児スクリーニングに比べ、システムとして困難な問題が多い。

このスクリーニングの場合、沢田（京都府立医大小児）らの報告では、約80%の乳児が検査をうけ、1988年迄の発見例357例の生存率は97%と高いとのことである。たゞ一方、発見もれが25%あると言う報告もあり、この発見もれを少なくすることが1つのシステムの問題と

なる。山本（埼玉県立小児医療センター）らは、1才以上の子の神経細胞腫の発生率を埼玉県で調査し、スクリーニングを実施したあとの3年間と、実施前の3年間とでは、1才以上の患者の発生率は変っていない様だという結果を報告している。まだ予備的な調査で、結論は出すことは出来ないが、6ヶ月で発見し早期治療していても、1年以後で発生する例は防げないという可能性がある。これについては、1つは、もう少し時期をおくらせて、第2回目のスクリーニングをやればよいという考え方がありうる。しかし、遅く発生するものは悪性度がつよく、スクリーニングで発見し治療しても、予後がよいか否かわからないという考え方もありうる。

また、山本らは、もし今のスクリーニングの結果で、進行性神経芽腫が減らないとすると、スクリーニングで発見しているものは自然退縮の腫瘍を含めている可能性があるのでは、この点を慎重に検討する必要があるとしている。沢田らも、19例の発見例について、尿中VMA、HVAの低下傾向のあるものが4例あることを報告している。つまり約1/5のスクリーニング発見例は、自然退縮の可能性もあるかもしれないと述べている。

この自然に治癒する傾向のものと、真に悪性のものを区別する方法はないか否か、また発見もれを少なくするためには、どうしたらよいか。6ヶ月のみでなく、もう一度スクリーニングを行う必要があるのか否か、これらの問題を今後研究する必要がある、重要課題として、出来るだけ急いで分析を行うべきである。

Ⅱ. スクリーニング技術改善の研究

1) 先天代謝異常症スクリーニング

辻（昭和薬学），高杉（札幌市衛生局），成瀬らは，新しいPKUスクリーニング方法の開発を行っている。今のPKUスクリーニングは，ガスリー博士により30年前に発表されたものであり，極めてすぐれたものである。たゞ，技術的には決して容易なものではなく，しかも実施結果の判定が技術者の目によるのであり，客観的な記録が出来ないという欠点をもっている。そこで，マイクロプレートを用い，フェニルアラニン脱水素酵素を用いる方法をPKUスクリーニングに応用しようという試みである。

今年度の報告は，蛍光用マイクロプレートリーダーを必要とする方法であるが，近い将来，通常の比色用マイクロプレートリーダーが使用出来ることになれば，現在全てのスクリーニングセンターが所有する機器が使えることとなる。この方法が本当にマススクリーニングに採用しうるとなれば，日本のみでなく，世界中のスクリーニングに取って，極めて有効なものとなろう。

2) クレチン症スクリーニング

現在，臨床場面では，クレチン症の検査として，TSH測定と共に，フリーT₄の分析が行われる。マススクリーニングは，目下TSH測定のみによっているが，フリーT₄の測定を導入することにより，その精度の向上が考えられる。また，これを一次スクリーニングに応用すれば，現在発見出来ない。二次性，三次性クレチン症の発見も可能となる。

宮井（阪大臨床検査）ら，高田（秋田大小児）らにより，このフリーT₄測定試薬により，

涙紙血中のフリーT₄を正確に測定しうるか否かの検討がつけられている。血清では問題がないが，涙紙血に応用した場合，TBG低下症の場合に，実際のフリーT₄の低下がないのに，フリーT₄が通常よりも見かけ上低くなることもあり，これについて種々の検討が行われている。この様な問題がある以上，今のまゝで，スクリーニングに応用することは問題があり，この点の技術的検討が必要であろう。少くとも，今の時点では，正式にクレチン症スクリーニングにフリーT₄測定を組み込むことは不可能と判断する。

また，クレチン症スクリーニングのTSH測定技術の問題について，高杉らは，測定値の施設間の差があり，また再検率などに著しい差のある問題について分析を行った。一部は試薬ロット差に起因するが，一部スクリーニングの技術的問題に由来することを見出している。TSHの測定という，10年以上続いている技術だが，やはり細い点の調整などのために，全国的な定期的な研修が必要という判断を下している。スクリーニングのレベル向上のためにも，より多面的な研修を行うことが大切であろう。

3) 先天性副腎過形成症スクリーニング

辻らは，17OHP測定のための新しい方法の開発をした。これは，今日本で使用されている通常のELISAではなく，時間分解蛍光イムノアッセイ法である。TSH測定にも，この時間分解蛍光イムノアッセイは応用され，特にヨーロッパでは，最もポピュラーな方法になっている。

しかし，今迄はこの方法を開発した会社でも，17-OHP測定用キットは作製出来ない

ため、日本の様に、TSHと170HPと両者を測定したい時には不適當とされていた。辻らは、やはりユウロピウム標識法により、高感度試薬の作製に成功し、スクリーニングに応用しうることを証明した。今後の実用化が期待される。

4) 神経芽細胞腫スクリーニング

このスクリーニングは技術的な面から見ても、まだ改善の余地があるものである。この点今年は、昨年当研究班で決めた、東洋汙紙№327を用い、ELISA法を導入するという試みが、二宮(徳島大医療短大)ら、沢田ら、成瀬らにより、集中的に検討された。このスクリーニングが、HPLCの導入により、定性的方法から、定量的方法に転換し、より鋭便な手段となった。しかし、HPLCを用いて、毎日100以上の検体を、小人的な技術者が正確に測定するのは、極めて困難である。勿論、現在の科学水準をもってすれば、大型の自動化されたHPLCを使用することで、かなり問題は解決しうる。しかし、その場合機器購入費が大きな問題となる。

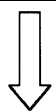
通常のスクリーニングで、確認のために、10～20検体をHPLCで処理することには、あまり大きな問題はないが、多数の検体の処理にはかなりの困難が伴い、昨年報告した様に、現状では測定結果のバラツキも無視しえない。そこで、わが国で開発された、HVA、VMAのELISAを導入しうるか否かの検討が昨年よりつゞけられている。

HPLCとELISAとの二重の方法で、同一検体を分析し、その相図を見するという手続が採られている。沢田らは、№63の汉紙を用いた場合、0.8%位、ELISAで高値を示す

ものが見られることを見出し、これは、尿の変性のためにおこるのではないかと考えている。昨年の報告の如く、№63は尿が乾きにくく変性しやすいのであり、№327を使うことが必要な様である。

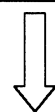
二宮ら、成瀬らの№327を用いた研究を行った。いづれも、HVA測定で、凝陽性に出るものがあることを見出した。出現率は、施設によって異なるが、最大では10%近くの値を示す所もあった。これは、やはり変性のためと考えられる。この変性による凝陽性を除くために酢酸エチルで抽出する抽出法を導入すれば、HPLCの値とELISAの値いが、よく一致する様になることもわかって来た。全国10施設で分析したデータを集計すると、HVAの一部が高く出ることを除いて、一定範囲に分布し、その形は正規分布であることもわかって来た。

№327の汉紙を用い、変性をおこさない様によく乾燥させた尿を用いれば、HVA、VMA測定共に、ELISAでの定量が可能であると言えよう。たゞ、軽い変性で、HVAが高い時には、酢酸エチル抽出過程を入れることにより、HPLCと同じ値となることもわかって来た。まづ直接法で、HVA、VMAを測定し、高値に出たら、抽出法でもう一度確認をすることにより、より正確なスクリーニングが可能となった。マススクリーニングとしては、まづELISAで測定し、高値のものあるいは何等かの異常な検体のみを、HPLCで分析することが好ましい方法であろう。HPLCのない時には、抽出法でより慎重に分析を行い、スクリーニングの目的は達せられると思われるが、この点来年度引続き検討を行いたい。



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〕今年度は、昨年度に引き続き、新生児スクリーニング・神経芽細胞腫スクリーニングについて、システムの問題、スクリーニング技術の問題を分けて、研究協力者に検討をお願いした。新生児スクリーニングシステムに関しては、各地区のスクリーニングテストを実施する技術部門と、発見された患者の診断治療を依頼される、小児科医部門を中心とした臨床医との連携の問題が重要な検討課題であり、また広義の精度管理の問題も今年度の重要検討課題の一つである。神経芽細胞腫スクリーニングに関しては、発見もれ対策が1つの課題であり、さらに、スクリーニングで発見された患者について、一部に自然消失を示す腫瘍をもつ者が含まれている可能性があるのではないかと疑問について答えることも当面の大切な研究である。スクリーニング技術の問題としては、新しいPKU法の開発研究、クレチン症のTSH測定技術の問題先天性副腎過形成については、試薬の改良の問題などが検討された。神経芽細胞腫の場合、技術的なこととしては、VMA、HVAのモノクローナル抗法によるELISAの導入の可否が大切な課題となって来た。上記の問題について、各協力者の研究の重点を紹介し、来年度に向けて、問題点の整理することとする。