

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 加藤 精彦 川村 正彦
下澤 和彦 白川 悦久 須藤 正克
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欠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「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。

(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）

川村 正彦（名城病院・小児科）

須藤 正克（福井医大・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) 神経芽細胞種

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. ホモシスチン尿症の簡易診断・スクリーニング法に関する研究（徳島大・武田英二）

〈問題点〉

マススクリーニングで発見された高メチオニン血症新生児の中からホモシスチン尿症を迅速かつ確実に選び出す方法が必要である。

〈結果・結論〉

全血あるいは血漿を用いて蛋白と結合したホモシスチンをホモシスティンに変換し、蛋白から遊離させた後に簡便な薄層クロマトグラフィーで分析する血中ホモシスチンの半定量法を確立した。今後、乾燥血液濾紙を用いるホモシスチンの半定量法の確立が必要である。

2. イソ吉草酸血症の出生前診断（福井医大・須藤正克）

〈問題点〉

有機酸代謝異常症であるイソ吉草酸血症の早期診断は神経学的予後の改善をもたらすか。

〈結果・結論〉

イソ吉草酸血症の一家系において発端者は新生児期の急性発症後、適切に治療されて正常に発達している。次子も羊水診断により患者と診断しえたために出生直後からの補液等により急性発症を抑え、その後、順調に経過している。早期診断により良好な予後が期待できる。

3. ガラクトース血症における尿中ガラクトチトール量 ― その意義について（大阪市大・一色玄）

〈問題点〉

治療を必要としないと考えられているガラクトース血症Ⅲ型やⅠ型のヘテロでも尿中ガラクトチトールが異常高値を示す。本当に治療は不要か。

〈結果・結論〉

離乳直後のラットにガラクトースを負荷すると尿、大脳、および卵巣のガラクトチトール値は増加し、脳内 Na^+-K^+ ATPase 活性が低下した。ガラクトース血症Ⅲ型やⅠ型のヘテロで

も尿中ガラクトールが異常高値を示した場合には乳糖制限食で経過観察する必要があるかもしれない。

4. ガラクトカイネース欠損症を疑われた症例についての検討（名城病院・川村正彦）

〈問題点〉

新しく開発したアイソトープを用いないガラクトキナーゼ活性測定法は精査上、有用か。

〈結果・結論〉

マススクリーニングで発見された高ガラクトース血症36例の乾燥血液濾紙を用いてガラクトキナーゼ活性を測定した。正常新生児値 $22.2 \pm 3.9 \text{ mU}$ に対し36例は 6.0 ± 4.2 と低値を示した。今後、個々の症例についての検討が必要である。

(B) クレチン症

1. クレチン症の脳発達 — MR I 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たクレチン症新生児は甲状腺機能低下度により知能予後が異なる。知能予後判定の直接的な指標として頭部MR I 所見は有用か。

〈結果・結論〉

甲状腺機能低下の著明な新生児例と軽度な新生児例とで頭部MR I 所見を比較した。前者において小脳の明らかな発達遅延がみられた。今後、多数例についての検討が必要である。

2. 甲状腺機能低下症児の尿中ステロイドプロファイルについて（慶應大・松尾宣武）

〈問題点〉

マススクリーニングで発見された高TSH血症新生児の中にはTSH高値以外の異常が見られない症例がある。その中から治療を要する軽症クレチン症を見出す必要がある。

〈結果・結論〉

正常新生児および乳児の尿ステロイドプロファイル基準値を設定し、尿中tetrahydro-cortisone排泄量が血清 T_3 濃度と密接に変動することを明らかにした。今後、TSH高値以外の異常がみられない高TSH血症新生児の多数例について尿中tetrahydro-cortisoneを経時的に測定し、軽症クレチン症診断におけるその有用性を検討する。

3. クレチン症 false negative の2例 — TSH測定法の変遷からみたその背景（北海道大・松浦信夫）

〈問題点〉

クレチン症のマススクリーニング・精査でどの程度の見逃し例があるか。

〈結果・結論〉

クレチン症のマススクリーニングをうけた429,654名の新生児の中から新生児以後に臨床症状により2例が発見された。いずれも高TSH血症が軽度であり、現行マススクリーニングでは発見できないものと考えられた。

(C) 副腎過形成症

1. 先天性21-OHlase欠損症の胎児診断に関する興味ある1症例（山梨大・加藤精彦）

〈問題点〉

平成元年から21-OHlase欠損症の新生児マススクリーニングが実施され、約2万人に一人の頻度で患者が発見されている。今後、羊水診断の必要性が高まることが考えられる。

〈結果・結論〉

兄が塩類喪失型21-OHlase欠損症である胎児の出生前診断を羊水中17-OHprogesteroneの定量により行った。羊水中17OHprogesteroneは高値を示したが、出生後正常男児であることが確認された。今後、その原因の検討が必要である。

2. 尿中プレグナントリオール濃度のELISA法による測定とその応用（東京医歯大・下澤和彦）

〈問題点〉

副腎過形成症の診断・治療上、尿中pregnanetriol濃度の簡便な測定法が必要である。

〈結果・結論〉

高感度で簡便なpregnanetriol-3-glucuronateのELISA法による新しい測定法を開発した。本法は尿濾紙を用いても可能であり、診断・治療上、有用である。

(D) 神経芽細胞腫

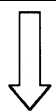
1. 札幌市における神経芽細胞腫のマススクリーニングと問題（国立札幌病院・武田武夫）

〈問題点〉

神経芽細胞腫のマススクリーニング・精査でどの程度の見逃し例があるか。

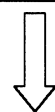
〈結果・結論〉

平成2年度札幌市では11,548名が受検し、1例が発見され、1例が見逃された。現在までの総計では真陽性27名、偽陽性72名、偽陰性7名であった。マススクリーニングあるいは臨床症状で発見された患児の尿中VMA、HVA値から、生後14～16ヶ月頃に再度スクリーニングを実施すれば、2～3歳で発病していた予後不良な神経芽細胞腫を早期に発見できると考えられる。平成3年4月からパイロットスクリーニングを実施する予定である。



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



(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涯、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種の精査に関する下記の問題点について研究した。