

Ⅳ. マス・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

分担研究者 成澤 邦明

研究協力者 青木 継稔、荒島真一郎、大泉 純
岡田伸太郎、折居 忠夫、北川 照男
小林 正紀、鈴木 義之、多田 啓也
松田 一郎、藪内 百治

現行のマス・スクリーニング対象疾患に加えるべき新しい疾患を選択し、その実施年齢や方法を検討するのが目的である。マス・スクリーニングの対象条件として通常臨床的方法では発見しにくく、発見が遅れると障害を残す疾患、マスを対象にした検査法があること、効果的な治療法があること、発生頻度がある程度あること、の4条件を満たしていると考えられる疾患が最優先で検討されることは云うまでもない。本邦ですでにスタートしている疾患はほぼこれらの条件を満たすものである。しかし、マス・スクリーニングが患者や家族にとって有意義でありながら、現時点では未だ良いスクリーニング法がなかったり、実施時期がはっきりしなかったり、あるいは頻度が明らかでないという理由で、スクリーニングが見送られている疾患も多い。これらの疾患をマス・スクリーニングにのせるための条件を整えるのが本分担研究の目的の1つである。

これまでのマス・スクリーニングは特別な治療法が存在するものだけに限定され、しかも、出生後が対象であった。しかし、スクリーニングの目的が遺伝病の発症の予防にあるとすれば、治療法のない疾患の出生前診断法や保因者スクリーニング法の開発もまた本分担研究の重要な課題の一つと考えられる。これらによって、適切な遺伝相談がなされ遺伝病の予防がなされるからである。

これらの視点にたって、本年度は、マス・スクリーニングの対象疾患としての条件をほぼ満たしている高コレステロール血症およびウイルソン病をはじめ、早期診断、早期治療が必要とされながら、検査法や頻度の点で未だ十分な検討がなされていなかったビオチニダーゼ欠損症および有機酸血症などの疾患を検討した。更に、出生前診断や保因者スクリーニングの例としてDuchenne型筋ジストロフィーと中鎖アシルCoA脱水素酸素欠損症を検討した。以下に順

を追って各研究協力者の研究成果を要約する。

2. 研究成果

1) 高コレステロール血症

1才6カ月乳幼児検診時に採取した乾燥濾紙血を用い、アポBとアポA-1を測定することで、高コレステロール及び低HDL血症の予備的スクリーニングを行なった。5543名をスクリーニングした結果、45名(0.8%)の高コレステロール血症児(家族性高コレステロール血症4名、その疑い6名を含む)および58名(1.27%)の低HDL血症児(4型高脂血症9名を含む)を見いだした。更に高コレステロール血症の治療についても検討し、食事療法で10~20%のコレステロールの低下をみている。(熊本大学、松田一郎)

乾燥濾紙血液でアポBを測定する方法、毛細管による簡易採血でコレステロールを測定する方法、乾燥濾紙血液でコレステロールを測定する方法の3方法を比較検討した。乾燥濾紙血液アポB法はリポ蛋白異常をよく反映するが、検体保存条件や検査コストに問題があり、スクリーニング法としては乾燥濾紙血液でのコレステロール測定ないし毛細管法がよいと思われる。(蔵内百治、大阪府立母子保健総合医療センター)

2) ウイルソン病

Wilson病の全国集計を行い、425名の報告があった。その最少発症年齢は3才であったことから、3才以下がマススクリーニング実施年齢として適当であると考えられる。血清セルロプラスミン値をみると96%は15mg/dl以下であり、15mg/dl以下をcut offレベルと設定するのが適当と考えられた。新しいスクリーニング法として濾紙血液を用いたPCFIA法を開発し、それを用いて3925名の測定を行い、1例の患者を見いだした。(青木継稔、東邦大学)

濾紙血液を用いて、ELISA法で学童5122名、保育園児528名、新生児320名のスクリーニングを行った。新生児の濾紙血液セルロプラスミンは15mg/dl以下がかなりみられ、新生児期のスクリーニングは不適と思われた。3週以上を過ぎた乳児や幼児、学童ではcut off値15mg/dl以下を示すものは1例もなく、少なくとも生後4週以上の児は本症のスクリーニングが可能であると考えられた。(北川照男、日本大学)

各臓器に銅の異常蓄積があり、激症肝炎を自然発症するLECラットがWilson病のモデル動物であることを明らかにした。(荒島真一郎、北海道教育大学)

3) ビオチンダーゼ欠損症

本症は症状、治療からみるとスクリーニング対象疾患と考えられるが、本邦での頻度が未だ明らかでない。全国の病床数300床以上の病院100床以上の公立病院小児科1092施設に過去5年間の症例調査を行った。ビオチンダーゼ欠損症(ビオチンダーゼ活性5%以下)の症例はなく、部分欠損症(活性10~35%)は11例であった。その症状は10例が皮膚症状で1例が無症状であり、神経症状を伴うものは一例もなかった。一般的に本症への理解が不十分であり、診断されていない症例が多くあるのかもしれない。(小林正紀、名古屋市大)

各種肝疾患でビオチニダーゼが減少し、それに比例して血中ビオチン値が低下することを明らかにした。更に乾燥濾紙血液を使用しての血中ビオチンの簡易測定法を開発した。この方法を用いて、ビオチン欠乏症（ビオチニダーゼ欠損症を含む）の新生児スクリーニングをすすめている。（大泉 純、国立小児病院小児医療研究センター）

4) 有機酸血症

有機酸血症の予後改善効果をみる目的で、診断後1年以上経過した105例を対象に予後調査を行った。結果は体重増加不良で悩んでいる患者が多いこと、精神発達が正常範囲にある患者は疾患にもよるが全体的に少数であるなどの結果がえられ、有機酸血症の予後に疾患自体の重症度もさることながら、診断までの時間および初期治療が大きく関与していることを示し、新生児マス・スクリーニングの重要性を示唆した。（折居忠夫、岐阜大）

メチルマロン酸血症は有機酸血症のなかでも最も頻度が高く、しかも、ビタミンB₁₂投与や食事療法で治療が可能であり、早期発見、早期治療が望まれる疾患である。乾燥濾紙血液を用いて、fast blue Bを用いて比色定量する簡易スクリーニング法を検討し、マス・スクリーニングへ応用可能であることを明らかにした。（多田啓也、東北大）

5) 出生前診断および保因者スクリーニング法の開発

a) Duchenne型およびBecker型筋ジストロフィー（DMD、BMD）

DMDやBMDは頻度の高い疾患であるにも拘らず、有効な治療法がなく、出生前診断や保因者診断がしばしば問題になる。

3種のpERT座ジストロフィン遺伝子プライマーを用いて酵素的に遺伝子を増幅した後（PCR）、制限酵素で消化し、RFLPs分析を行う方法で、保因者診断、出生前診断を試みた。検討した5家系中4家系で保因者の推定が可能で、1家系で出生前診断を行った。（岡田伸太郎、大阪大）

DMD、BMD患者の多くでジストロフィン遺伝子の欠失が見られるので、効率よく欠失を検出し得る方法の開発が必要である。ジストロフィン遺伝子上の2つの欠失のhot spotを覆えるようにPCRプライマーをデザインすることにより、2種のPCRの反応で1種のエクソソンの再現性のよい同時増幅が可能となった。この方法で92家系を検討し、33%で欠失を認めた。（鈴木義之、東京都臨床研）

b) 中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症（MCAD）

欧米白人の本症患者の変異の90%がリジン（304）→グルタミン酸変異であることを明らかにし、乾燥濾紙血液を用いてのこの変異の簡易検出法（ARMS法）を開発した。この方法を用いて英国、オーストラリア、米国の新生児1368人をスクリーニングし、本変異の保因者を22名見いだした。（成澤邦明、東北大学）

3. 本年度の要約と今後の方針

以上に見る如く、高コレステロール血症やWilson病では予備的スクリーニングに入り、

それにより患者が発見されている。

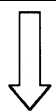
高コレステロール血症は動脈硬化症や冠動脈心疾患の主要危険因子の1つで、出来るだけ早期に発見し、治療することが重要である。治療法については食事療法で改善も示されており、最近目ざましく進歩した薬物療法との併用によって、かなり確実なものになってきている。実施時期は新生児期は不適で、1才半～3才頃が適当とすることで一致している。スクリーニング法として総コレステロールを測定するか、アポBおよびアポA-1を測定するかは高LDL血症や低HDL血症をどれだけ厳密に検出する必要があるかにかかっている。即ち、従来のマス・スクリーニング対象疾患のように偽陰性があってはならぬと考えるか否かである。総コレステロールを測定する方法は簡便で安価な方法であるが、乳幼児では総コレステロール値は動脈硬化促進因子であるLDLコレステロール値と必ずしも平行しないので、高LDL血症の見落としが出る可能性が指摘されている。しかも、総コレステロールの測定では予防因子であるHDLコレステロールの低下を捉えることが出来ないで、スクリーニング法としては不十分とする意見もある。一方では高コレステロール血症のスクリーニングには多少の偽陰性があってもよいとする考えもあり、現在のところ見解の一致を見ていない。今後の検討に待ちたい。

ウイルソン病は1968年にWHOがまとめた報告で、すでにマス・スクリーニングの対象疾患として認められていたが、新生児期に出来ないという理由で今日まで対象とされていなかった。実施時期は1才半～3才で可能であり、スクリーニング法として乾燥濾紙血液のセルロプラスミンを測定する方法が確立している。低セルロプラスミン・ウイルソン病（全体のウイルソン病の95～96%）はマス・スクリーニングのスタート可能疾患である。

ビオチンダーゼ欠損症（完全欠損）は本邦では報告がなく、今回のアンケート調査でも1例も見られなかった。当初、考えられていたよりはその頻度は低いようである。それに対し、皮膚症状のみの部分欠損症は10例の報告があり、頻度は高いが、皮膚症状のみではマス・スクリーニングの対象にはならない。今後、重篤な神経症状をもった患者を中心にしたハイリスクスクリーニングを行い、欠損患者がいるか否かの検討が必要であろう。

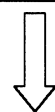
有機酸血症の予後調査でマス・スクリーニングの重要性が改めて示されたが、20数種類ある有機酸血症のすべてを同時にスクリーニングする簡便な方法はない。今後は個々の疾患についてスクリーニングの可能性を検討すべきであろう。メチルマロン酸血症は有機酸血症のなかでも最も頻度が高く、治療の面でもビタミンB₁₂や食事療法が有効であり、しかも濾紙血液でのスクリーニングが可能であることから、対象疾患として考慮すべき疾患である。

スクリーニングのクライテリアは変わりつつあり、根本治療がない疾患もその対象にすべきと考える。それらの疾患では発症予防の面から保因者スクリーニングが重要で、今後の重要課題として取り上げる必要があろう。米国のユダヤ人で行われたTay-Sachs病の保因者スクリーニングによって、患者頻度が1/10に減少したという事実はその重要性を示唆している。保因者診断の確実な方法として、最近遺伝子診断が注目されている。



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



現行のマス・スクリーニング対象疾患に加えるべき新しい疾患を選択し、その実施年齢や方法を検討するのが目的である。マス・スクリーニングの対象条件として通常の臨床的方法では発見しにくく、発見が遅れると障害を残す疾患、マスを対象にした検査法があること、効果的な治療法があること、発生頻度がある程度あること、の4条件を満たしていると考えられる疾患が最優先で検討されることは云うまでもない。本邦ですでにスタートしている疾患はほぼこれらの条件を満たすものである。しかし、マス・スクリーニングが患者や家族にとって有意義でありながら、現時点では未だ良いスクリーニング法がなかったり、実施時期がはっきりしなかったり、あるいは頻度が明らかでないという理由で、スクリーニングが見送られている疾患も多い。これらの疾患をマス・スクリーニングにのせるための条件を整えるのが本分担研究の目的の1つである。

これまでのマス・スクリーニングは特別な治療法が存在するもののみに限定され、しかも、出生後が対象であった。しかし、スクリーニングの目的が遺伝病の発症の予防にあるとすれば、治療法のない疾患の出生前診断法や保因者スクリーニング法の開発もまた本分担研究の重要な課題の一つと考えられる。これらによって、適切な遺伝相談がなされ遺伝病の予防がなされるからである。

これらの視点にたって、本年度は、マス・スクリーニングの対象疾患としての条件をほぼ満たしている高コレステロール血症およびウィルソン病をはじめ、早期診断、早期治療が必要とされながら、検査法や頻度の点で未だ十分な検討がなされていなかったピオチニダーゼ欠損症および有機酸血症などの疾患を検討した。更に、出生前診断や保因者スクリーニングの例としてDuchenne型筋ジストロフィーと中鎖アシルCoA脱水素酸素欠損症を検討した。以下に順を追って各研究協力者の研究成果を要約する。