

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 下澤 和彦
白川 悦久 高田 五郎 武田 英二
武田 武夫 久繁 哲徳 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で漏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、および先天性副腎過形成症のマススクリーニングにおいて発見できなかった症例の頻度調査と対策、マススクリーニングの費用-便益分析、新しい診断法の確立等に関する研究を行った。

(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)

武田 英二 (徳島大・小児科)

久繁 哲徳 (鈴鹿医療科学技術大・医療情報)

(B) クレチン症

白川悦久 (徳島大・小児科)

松浦信夫 (斗南病院・小児科)

松尾宣武 (慶応義塾大・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)

高田五郎 (秋田大・小児科)

(D) 神経芽細胞腫

武田武夫 (国立札幌病院・小児科)

(3) 研究成果

1. 新生児マススクリーニングで発見できなかったホモシスチン尿症, クレチン症および先天性副腎過形成症の頻度調査

1) ホモシスチン尿症(武田)

ホモシスチン尿症はマススクリーニングが全国的に開始された昭和52年以後に出生した小児の中から18名の患者が発見された。18例中3例は死亡し, 15例が生存している。15例中1例はマススクリーニングで発見されなかった。マススクリーニングで発見された14例は生後17~60日に精査機関を受診しているが, 14例中5例は確定診断に3カ月~6年を要した。ホモシスチン尿症に関してはマススクリーニング検査法よりもむしろ診断法に問題があることが明らかになった。今後, メチオニンによる現行マススクリーニング方法の変更を検討するとともに血中総ホモシスチン測定による診断法の重要性を周知徹底させる必要がある。

2) クレチン症(松浦, 猪股)

1981年1月から1990年3月までに札幌市を除いた北海道全域でクレチン症マススクリーニングをうけた429,654名の新生児の中から患者101名が発見され, 2名が発見されなかった(松浦)。2例中1例は濾紙血TSH値の上昇が軽度なために見逃された。他の1例では濾紙血TSHが全く正常であり, 周産期のヨード負荷が新生児期でのTSH値上昇を抑えていた可能性などが考えられるのでその原因解明を要す。

マススクリーニングの諸段階で発見されなかったクレチン症(1980年から1990年まで)を雑誌, 学会報告および今回の調査により全国集計した(猪股)。濾紙血スクリーニング段階で正常とされ, 後日臨床的に発見された例は既報告で7例, 今回調査で5例計12例あった。12例中, 測定の問題(疑い)等が2例, カット・オフ値の問題(疑い含む)が3例, TSH遅発上昇型クレチン症が7例と考えられた。濾紙血は異常だが精査では正常で, 後に臨床的に1例, 呼び出して5例が発見されている。見逃し率は1/128万であり, 諸外国の成績よりは非常に低い頻度である。しかし, 前者においては, スクリーニングがたとえ正常でも臨床的に見つか

る症例のあることを啓蒙する必要がある、後者においては、精査で正常でも追跡して、ある時点でシンチやTRH負荷試験などを行う必要がある。

3) 先天性副腎過形成症(下澤)

全国で先天性副腎過形成症マススクリーニングをうけた3,321,345名の新生児の中から176名の患者が発見され(頻度1/18,871),1例が発見されなかった。その1例はスクリーニング時陰性でその後、本症と判明し、また1例はスクリーニング時陽性であったが呼び出し時点ですでに死亡していた。副腎過形成症のマススクリーニングでは濾紙血17ヒドロキシprogesteroneのカット・オフ値の設定がむつかしく、さらに検討を要す。また本症は急激な経過をとって死亡することが多いのでマススクリーニングで陽性であれば直ちに電話で家族に連絡することを徹底させる必要がある。

2. 新生児マススクリーニングの費用-便益(コスト・ベネフィット)分析(久繁)

本年度は内分泌・代謝疾患マススクリーニングの中からフェニルケトン尿症スクリーニングを選び、経済的評価を実施した。評価方法としては費用-便益分析を用いた。120万人の新生児人口を分析対象として設定し、疾患の発生率を1/80,500とした。判断分析により問題を構造化すると共に、費用と便益に関する項目に実態調査から得られた値を挿入し分析を行った。その結果、フェニルケトン尿症スクリーニング・プログラムの費用-便益比は1:2.5、純便益は患者1人当たり3,400万円であり、このプログラムが効率的であることが認められた。

3. 新しい診断法の確立等

1) ガラクトース血症の診断法(一色)

尿中ガラクトール値はガラクトース血症の病型診断および肝障害による高ガラクトース血症との鑑別診断に有用であることを明らかにした。

2) クレチン症の診断法(松尾)

頸部超音波検査は潜在性甲状腺機能低下症の有無の判定および甲状腺機能低下症の予後判定に有用な情報をもたらすことを示し、新生児マススクリーニングにより見出された高TSH血症児の鑑別診断に必要な不可欠な検査であることを明らかにした。

3) クレチン症の脳発達評価法(白川)

中枢神経系MRI所見はクレチン症患者の乳幼児期脳発達の程度および推移の判定指標として有用であることを示した。

4) 甲状腺機能異常を合併したダウン症候群新生児の調査(松浦)

北海道全域において1978年6月から1991年3月までの間に、クレチン症マススクリーニングを受検した723,873例の新生児の中からダウン症候群に合併した33名の甲状腺機能異常者が発見された。この期間中、全新生児から179例のクレチン症が発見され、うち10例がダウン症候群合併例であり、その頻度は一般集団の約56倍と計算された。このように高頻度に甲状腺機能異常の合併が認められたが、従来の年長児ダウン症候群の甲状腺機能低下症の頻度より低いことから、マススクリーニング後も定期的な甲状腺機能検査が必要であることを示した。

5) 先天性副腎過形成症のスクリーニング検査法(高田)

現在、4社から製造されている交差反応が比較的少ないとされる7位の17OHPキットについて比較検討した。測定平均値、プロゲステロンおよび21デオキシコルチゾルとの交差率、直接法と抽出法の相関等は各キットにより異なるので測定時にはそのことを十分に考慮する必要がある。

6) 先天性副腎過形成症の治療効果(加藤)

先天性副腎過形成症の11女子例と3男子例の成長パターン、最終身長をretrospectiveに検討し、両親の実測身長から算出したtarget height, target rangeと比較した。1歳未満に治療が開始された7女子例は全てtarget range内の最終身長を獲得したがtarget heightを越えた症例は1例のみであった。男子例では女子例に比して最終身長がtarget rangeを大きく下回る可能性が高いことを示した。今後、治療法の検討が必要であろう。

7) 神経芽細胞腫のマスキング効果(武田)

札幌市における神経芽細胞腫マスキングの成績(1981年4月から1991年3月まで)をまとめた。1981年以後、神経芽細胞腫の発生頻度、進行例の頻度および死亡率はいずれも1~4歳で著明に減少した。この結果により神経芽細胞腫マスキングは進行例の予防、従って死亡率の減少に役立っているという結論に達した。

生後6カ月のスクリーニングでは発見できない神経芽細胞腫の早期発見を目的として、札幌市在住の生後14カ月の全幼児を対象とした神経芽細胞腫のパイロット・スクリーニングを開始した。平成3年4月から4年1月末までに8,861人が受検したが、受検率は平均63%で年間約1万人が受検するものと予想される。現在までに患児は発見されていない。

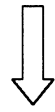
謝 辞

終りに3年間に亘り本分担研究班の運営にご協力ご支援いただいた研究協力者各位に深謝する。



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、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で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、および先天性副腎過形成症のマススクリーニングにおいて発見できなかった症例の頻度調査と対策、マススクリーニングの費用-便益分析、新しい診断法の確立等に関する研究を行った。