

## スクリーニングの情報管理に関する研究

分担研究者 黒田 泰弘

研究協力者 青木 菊麿, 五十嵐良雄, 猪股 弘明  
大和田操, 諏訪 城三, 島田 司己  
新美仁男, 藤枝 憲二, 松尾 宣武  
芳野 信

### (1) 研究目的

小児期マス・スクリーニングは発見された患児が心身ともに健康な成人になることを目標にしており、その有効性は長期間にわたる追跡調査により得られたデータに基づいたテクノロジー・アセスメントによってはじめて正しく評価される。

マス・スクリーニングシステムは患児を発見する検査システムと発見された患児が適切に診断・治療されているかを長期間にわたって追跡する追跡調査システムとからなり、両システムは車の両輪のように機能しなければならない。わが国では、検査システムは行政機関を中心として採血機関、検査機関、精査機関の協力により全国的に比較的円滑に運営されている。しかし、行政機関を中心として検査機関、精査機関、追跡調査機関からなる長期追跡調査システムは、検査システムに比して全国レベルで十分に確立・運営されているとはいえない。

クレチン症および先天性副腎過形成症は、その発見頻度が高く、フェニルケトン尿症が全国で1年間に11名発見されるとするとクレチン症は約170名、先天性副腎過形成症は約67名が発見され、10年間では両疾患患児が2,500名近く発見されることになる。また、両疾患患児はホルモン剤で治療されることもあり、多施設に分散されて年々把握されにくくなる恐れがある。今後、新しいマス・スクリーニング検査種目の導入に伴い発見患児数の増加も予想される。また、里帰り出産の場合、患児の追跡調査がより困難であることが以前から指摘されている。

このような状況にある現時点において、しっかりした全国レベルの長期追跡調査システムを早急に確立しなければ収拾がつかなくなることが容易に考えられる。そこで本分担研究では全国レベルの長期追跡調査システムの確立および追跡調査によって提起された問題点の解決を目標にして以下のような研究を計画した。

#### 研究実施計画

- 1) 長期追跡調査の患児、行政および医師に与える便益および重要性の明確化
- 2) 都道府県・政令市単位の長期追跡調査システム案作成－既存システムの紹介とモデルシステム案作成－
- 3) フェニルケトン尿症の改訂治療基準案作成
- 4) クレチン症マス・スクリーニングの改訂カット・オフ値案作成

- 5) マターナル・フェニルケトン尿症の予防・教育システム案作成
- 6) 患者のプライバシー保護を重視した全国追跡調査実施—副腎過形成症とクレチン症—
- 7) 専門治療病院以外の医療施設への医療支援システム案作成
- 8) 尿ステロイドプロファイル分析による新生児早期における副腎過形成症確定診断法確立

## (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>

青木 菊麿 (母子愛育会総合母子保健センター)

五十嵐 良雄 (浜松医大・小児科)

猪股 弘明 (帝京大・小児科)

大和田 操 (日本大・小児科)

諏訪 城三 (神奈川県立こども医療センター)

島田 司己 (滋賀医大・小児科)

新美 仁男 (千葉大・小児科)

藤枝 憲二 (北海道大・小児科)

松尾 宣武 (慶應義塾大・小児科)

芳野 信 (久留米大・小児科)

## (3) 研究成果

本年度の主な研究成果の概要を以下に述べる。詳細は研究協力者報告に記載されてある。

### 1) 長期追跡調査の患者・家族に与える便益

マス・スクリーニングで発見された患者の追跡調査においても患者・家族の同意を得る必要がある。同意を得やすくするために、患者が長期追跡調査に参加して得られる便益をまとめた。

- (1) 現行マス・スクリーニング対象疾患の治療は暫定治療基準に基づいて行われている。したがって、精査機関で治療されている患児の治療経過に基づいて治療基準を修正する場合も生じる。追跡調査結果は患者に還元されるので、患者は常により良い治療が受けられる。
- (2) 長期追跡調査に参加することによって患者は、国内外で発表された最新情報をより早く、確実に得ることができる。
- (3) 追跡調査により明らかにされた具体例を以下にあげる。
  - a) フェニルケトン尿症患児の血中フェニルアラニン値は、現行の治療目標値よりも低く維持すれば知能予後の更なる向上が期待できる (特に幼児期以降)。
  - b) 従来、良性高フェニルアラニン血症として診断されて追跡が全くなされていない女児例がマターナルフェニルケトン尿症児を出産する可能性がある。
  - c) 大部分のヒスチジン血症児は治療しなくても正常に発育することが明らかになり、ヒスチジン血症はマス・スクリーニングの対象から外された。
  - d) クレチン症児に対するI-T4の初期投与量は従来一般に用いられていた量よりも多い方が知能予後を改善する可能性がある。
  - e) クレチン症マス・スクリーニング検査において見逃し例をなくするためにはカット・オフ値を現在より低く設定する必要がある。
  - f) クレチン症の診断名が1~2年間の経過観察で変更されることがあり、不要な治療を継続しないためにも追跡調査が必要である。

g) ホモシスチン尿症でのビタミンB6大量投与に伴う副作用につき慎重な検討が必要である。

h) さらにこれからの追跡調査により解明が期待できる点として、多数例の解析に基づくマターナルフェニルケトン尿症の管理基準、ピオプテリン代謝異常症の治療基準の確立、ホモシスチン尿症の新しい治療法の検討、ガラクトース血症女児の不妊症の対策、メープルシロップ尿症急性期の治療法の検討が挙げられる。

## 2) 既存の都道府県・政令市単位長期追跡調査システムの分析

現行マス・スクリーニング対象疾患の頻度は低いので発見される患児の数は少ない。したがって追跡調査によって得られ、患者に還元しなければならない治療成績等に関する情報をより早く、より正確に収集するためには全国規模の追跡調査が是非とも必要である。しかし、一つの追跡調査機関がプライバシーを保護しながら効率よく全国規模の情報を収集することはきわめて困難である。そこで各都道府県・政令市単位で追跡調査機関を設置し、得られた情報を全国規模で集計されることが強く望まれる。すでに都道府県レベルで追跡調査システムが確立されている北海道、千葉県、神奈川県および最近確立された静岡県を収集・分析し、問題点も見いだされた。

## 3) フェニルケトン尿症の治療基準見直し

新生児マス・スクリーニングで発見されたPKUの長期予後を見ると、15～20%の症例がIQ90以下を示しており、必ずしも良くなく、2歳を過ぎると血清フェニルアラニン値の平均が10mg/dlを越えていることが全国調査で示されている。一方、PKU、高フェニルアラニン血症30例（日本大、小児科）の血清フェニルアラニン維持濃度を乳幼児期2～4mg/dl、小学生4～8mg/dl、中学生8～12mg/dlに設定すると、これを守れなかった1例を除き、IQ90以下を示した症例はなかった。幼児期を4～12mg/dlとした我が国の厚生省治療基準は見直される時期にきている。

## 4) クレチン症マス・スクリーニングのカット・オフ値見直し

千葉県のクレチン症直接精査のTSHのカット・オフ値は15 $\mu$ U/ml全血で全国で最も低く、他の施設では30 $\mu$ U/ml全血以上のところが多い。そこでクレチン症40名中初回濾紙血TSHが15 $\mu$ U/ml全血以上30 $\mu$ U/ml全血未満の児16名を検討したところ精検時血清TSHが100 $\mu$ U/ml全血以上の児が2名、血清T4が6 $\mu$ g/dl未満の児が4名存在し、初回濾紙血TSHが30 $\mu$ U/ml全血未満であっても早期に治療が必要なクレチン症例が存在することが判明した。今回の検討において直接精査のカット・オフ値の全国的な見直しの必要性が示された。

## 5) マターナル・フェニルケトン尿症の予防・教育システム案作成のための予備調査

マターナル・フェニルケトン尿症予防の中心はいかに治療対象者を把握するかにあり、対策として、新生児スクリーニングで発見されたフェニルケトン尿症女児例の長期フォローとある年齢の女性を対象とした再スクリーニングがある。アンケート調査によると再スクリーニングは、医療機関の多くは賛成であるが、教育機関から反対が多かった。また、教育の現状では、喫煙、飲酒、エイズ、などは、積極的であるが、先天異常や疾患に関しては、講義すべきでないという意見もみられた。これらの結果から、現状では学童期の再スクリーニングは実施困難であり、成人での再スクリーニングでは、受検率が低くなると考えられた。対策としては、必要性や効果を教育することである。妊娠時の再スクリーニングも他の出生前診断同様に、優生学的問題があり、社会的基盤が整備されるまで実施すべきでないかもしれない。都道府県・政令市単位の長期追跡調査システムの確立が望まれる。

## 6) 患者のプライバシー保護を重視した全国追跡調査実施—副腎過形成症とクレチン症—

新生児マス・スクリーニングで発見された症例の全国レベルでの追跡調査は、先天代謝異常症に関して

はスクリーニング開始当初から実施されて今日迄継続されている。副腎過形成症については2年前から厚生省研究班で開始しているが、恒常的追跡体性を確立するために総合母子保健センターで集められたデータの管理を開始することにした。患者のプライバシー保護を重視する目的で、以下のように追跡調査を実施した。

#### プライバシー保護を重視した追跡調査システム

- (1)追跡調査機関から検査機関へマス・スクリーニングで発見された陽性児（要精査児）数だけを問い合わせる。
- (2)追跡調査機関は検査機関からの回答に基づいて追跡調査用紙の必要部数を検査機関を介して精査機関（主治医）へ送付する。
- (3)主治医は患児の保護者から同意を得て追跡調査用紙を完成し、追跡調査機関に送付する。また、同意が得られない場合にはその旨を追跡調査機関に報告する。
- (4)集められたデータの取り扱いの段階でのプライバシーの保護に十分留意する。即ち関係者の守秘義務を徹底させ、可能な限り個人情報をもふせる。

しかし、追跡調査の効果を上げるためには、以前から指摘されているように都道府県・政令市単位の追跡調査システムの確立が不可欠である。また、本年度はクレチン症追跡調査用紙の作成、診断名の統一など全国追跡調査実施のための準備を行った。

#### 7)尿ステロイドプロファイル分析による新生児早期における副腎過形成症確定診断法確立

GCMS-SIM法により、尿中プレグナントリオール (PT) , プレグナントリオロン (Ptl) , 11-オキソ-17-ヒドロキシプレグナノロン (11O17HP) 排泄量を指標として、21-hydroxylase欠損症 (21OHD) と未熟児偽陽性例を鑑別し得るか否かを検討した。尿中PT, Ptl, 11O17HP排泄量は、未熟児0.04~5.4, 0~0.2, 0~0.3, 21OHD0.7~58.2, 0.8~124.1, 0.6~20.3mg/gCRTNNであった。未熟児においても、尿中Ptlまたは11O17HP排泄量を指標として、21OHD患者と偽陽性例を新生児期早期に鑑別し得た。



## 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

小児期マス・スクリーニングは発見された患児が心身ともに健康な成人になることを目標にしており、その有効性は長期間にわたる追跡調査により得られたデータに基づいたテクノロジー・アセスメントによってはじめて正しく評価される。

マス・スクリーニングシステムは患児を発見する検査システムと発見された患児が適切に診断・治療されているかを長期間にわたって追跡する追跡調査システムとからなり、両システムは車の両輪のように機能しなければならない。わが国では、検査システムは行政機関を中心として採血機関、検査機関、精査機関の協力により全国的に比較的円滑に運営されている。しかし、行政機関を中心として検査機関、精査機関、追跡調査機関からなる長期追跡調査システムは、検査システムに比して全国レベルで十分に確立・運営されているとはいえない。

クレチン症および先天性副腎過形成症は、その発見頻度が高く、フェニルケトン尿症が全国で1年間に11名発見されるとするとクレチン症は約170名、先天性副腎過形成症は約67名が発見され、10年間では両疾患患児が2,500名近く発見されることになる。また、両疾患患児はホルモン剤で治療されることもあり、多施設に分散されて年々把握されにくくなる恐れがある。今後、新しいマス・スクリーニング検査種目の導入に伴い発見患児数の増加も予想される。また、里帰り出産の場合、患児の追跡調査がより困難であることが以前から指摘されている。

このような状況にある現時点において、しっかりした全国レベルの長期追跡調査システムを早急に確立しなければ収拾がつかなくなることが容易に考えられる。そこで本分担研究では全国レベルの長期追跡調査システムの確立および追跡調査によって提起された問題点の解決を目標にして以下のような研究を計画した。