

新しいスクリーニングのあり方に関する研究

—平成7年度・総括研究報告—

主任研究者 青木 継 稔

I. はじめに

マス・スクリーニングは、発症予防や治療可能な疾患を可能な限り発症前に早期発見し、治療を開始することを目的に実施するものである。わが国における先天代謝異常等マス・スクリーニングシステムは、世界をリードし、その実績は各国から極めて高い評価を得ている。わが国において行政的に全国実施に踏み出したのは、1977（昭和52）年であり、フェニルケトン尿症（PKU）・メープルシロップ尿症（MSUD）、ホモシチン尿症、ヒスチジン血症およびガラクトース血症の先天代謝異常症5疾患からである。公費負担によるこれらのマス・スクリーニングは、新生児血液濾紙を用いて実施された。1979（昭和54）年には、新生児血液濾紙を用いたマス・スクリーニングに、クレチン症が加わり、さらに、1989（昭和64・平成元）年には先天性副腎過形成症（CAH）が開始され、7疾患となった。しかし、ヒスチジン血症については予想をはるかに上回る患児が発見されたがほとんどが治療しなくとも正常に発育・発達することが追跡調査によって判明したため、1992（平成4）年に新生児マス・スクリーニング対象疾患から除外された。一方、6ヵ月児の尿濾紙を用いた神経芽細胞腫マス・スクリーニングが、1984（昭和59）年にスタートした。

上述のごとく、現在、公費負担による新生児濾紙血マス・スクリーニング対象疾患は、6疾患であり、6ヵ月児尿濾紙によるマス・スクリーニング対象疾患は1疾患の合計7疾患がわが国において実施されて効果・実績を挙げている。

わが国のマス・スクリーニングをよりよく、効果的に発展・実施させるためには、(1) マス・スクリーニングに新しい対象疾患を導入するための有用な検査・スクリーニング法の開発やパイロット・スタディを実施すること、(2) マス・スクリーニングの対費用効果・費用便益など、スクリーニング・プログラムについてテクノロジー・アセスメントの枠組みに基づき評価を行うこと、(3) 適確で高度な精度管理によってマス・スクリーニングが成立することから、わが国の精度管理のあり方を絶やまなく検討する必要のあること、(4) 発見された患児の長期間に亘る追跡調査を行うためのシステムを完成させ、追跡調査結果より得られた正確なデータを集積・分析することにより、マス・スクリーニング全体のシステムや方法論・治療法等の見直しやフィードバックのための評価を行うこと、(5) マス・スクリーニングから治療・長期追跡調査など、あらゆる面からの倫理的問題の見直しや解決策を講じ、とくに患児（者）や家族のプライバシーの保護を遂行すること、などが重要、かつ不可欠な要素である。

平成6年度から前任者の黒田泰弘教授（徳島大学小児科学教室）から引き継ぎ、新しい研究主課題「新しいスクリーニングのあり方に関する研究」にて私が主任研究者となり歴史ある本研究班を担当することとなった。したがって、平成6年度からの分担研究課題名および分担研究者の一部変更がなされた。本年度（平成7年度）は、前年度と全く同じ課題にて次の4つの分担研究班にて研究を進めた。

II. 分担研究課題名と分担研究者の構成

1. スクリーニングの新しい対象疾患に関する研究	分担研究者	青木 継稔
2. スクリーニングの評価に関する研究	分担研究者	久繁 哲徳
3. スクリーニングの精度管理のあり方に関する研究	分担研究者	松浦 信夫
4. 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

上記の各分担研究班の2年間の研究の概要、主な研究成果、今後の研究方針および当研究班の研究に関する要望等についての要点を以下のごとくまとめて記載した。また、これら4つの分担研究の相互の有機的な関連性については、分担研究者会議および当研究班の全体班会議（平成8年2月3日（土）：1996）にて話し合いを行った。また、平成8年2月29日（木）に、当研究班独自の内部評価委員会（評価委員として、坂元正一先生と吉田久先生）および今後の研究のあり方についても分担研究者・主な研究協力者会議を開催して、よりよいわが国におけるマス・スクリーニングのあり方等について検討した。

Ⅲ. 各分担研究班の概要と主な研究成果

1. スクリーニングの新しい対象疾患に関する研究

(1) ウイルソン病、(2) 胆道閉鎖症、(3) ムコ多糖症、および(4) 妊婦不規則抗体スクリーニングのほかに、今年度から(5) 有機酸代謝異常症のスクリーニングに関する研究が加わり、いずれも効果的にスクリーニングを実施できるかどうかを目的に多方面からの検討を行った。

(1) ウイルソン病のスクリーニング：①基礎的検討として、抗ヒト活性型セルプラスミン (Cp) モノクローナル抗体を用いるELISAスクリーニング用キットを開発し、サンプル希釈のない簡便法であり有用性を検証した。同キットによる尿中Cp測定による本症のスクリーニング法の検討、尿中銅測定によるスクリーニング法などの検討がなされた。②新生児濾紙血を用いたパイロットスタディは、全国11施設にて実施された。平成7年12月31日まで同意の得られた累計126,810名の新生児の濾紙血がパイロットスタディされた。再検率0.57%、再々検率0.03%となったが、再採血に陽性であった数例は、生後7ヵ月までに全例が正常化し真の患児の発見はなかった。③幼児濾紙血・血清を用いたパイロットスタディは、累計約12,000名に実施し、2例（同胞例：3歳児と5歳児）を発見し、すでに報告した。④スクリーニング実施年月齢の設定について検討し、新生児期が生理的に低Cp血・低ホロCp血状態にあり肝Cp合成の未熟性があることなどから、本症の新生児濾紙血によるスクリーニングはかなり難しいとの見解も示され、遺伝子診断法の確立によるスクリーニング法の検討も必要であろうとした。したがって、本症のスクリーニングは3-5歳を中心とする幼児期に行うのがよいと考えられたため、次年度以降に多施設間の検討を行うこととした。

(2) 胆道閉鎖症スクリーニング：1994年8月から1995年10月までの約1年2ヵ月間、栃木県を中心に出生した新生児の86.7% (21,137名) に便色調カラーカード法によるパイロットスタディを実施した。便色調8段階カラーカードは産院にて母親に渡し、1ヵ月健診に便色調8段階のNo. を報告させることによる極めて簡便な方法である。本症の感度は80%、特異度99.9%、陽性適中率22.2%と優れていた。4名中3例の患者が発見され、1名は生後1ヵ月のとき偽陽性であり、生後45日の時に陽性となった。すべて生後60日以内に葛西手術を受けて黄疸の消失をみた。以上の結果から、便色調8カラーカード法は、1ヵ月健診での本症患者発見に極めて有用であると結論した。本法は、簡便であるとともに、非常に安価である利点があるが、発見された例は手術成績への患児紹介が重要であると考えられた。

(3) ムコ多糖症のスクリーニング

①基礎的検討：酸性ムコ多糖症の測定は、1,9-Dimethylmethylen Blue発色法 (DMB法) であり、尿中对クレアチニン比にてスクリーニングされる。諸濾紙からのムコ多糖体およびクレアチニンの抽出は尿アルカリ化等にて簡便に高い回収率が得られることが結論された。スクリーニング実施時期は、新生児期、6ヵ月児、6ヵ月～1歳の間、1歳6ヵ月児などで検討された。6ヵ月児尿濾紙にてスクリーニング可能であろうと推論した成績が示された。また、実際に骨髄移植したムコ多糖症の9例について診断から骨髄移植まで平均9ヵ月を要しており、

より早期の発見が必要とした成績が示された。

②パイロットスタディ：東北大・宮崎県グループは6ヵ月児265 検体、1歳6ヵ月児833 検体（計1098）にて検討しcut off 値の設定が可能であるとした。東京都臨床医学研グループは、6ヵ月以上1歳以下において検討し、ムコ多糖患者群と対象群の間に比較的確な差があり、この時期での本症スクリーニングが可能とした。岐阜大グループは、新生児尿のスクリーニングを模索するとともに6ヵ月児尿の37,011名のパイロットスタディを実施したが患者の発見には至らなかった。大阪大グループは6ヵ月～1歳未満2,200名の尿を用いて検討し、cut off 値（400 mg/gクレアチニン）を仮定し32検体が陽性を示し、再検後陽性が17検体、再採尿依頼にて13検体送付され再々検陽性は1検体であり、精査にて異常なかったとした。大阪市大・大阪市グループは、神経芽細胞腫スクリーニング用6ヵ月児尿濾紙のうち、同意の得られた1,544名（同意率97.5%）にてスクリーニングを行い、再検率1.8%であり、再検後の陽性者はなく患児は発見されなかったとした。

（4）妊婦不規則抗体のスクリーニング

今年度も昨年に引き続き山梨県と弘前市において調査した。山梨県において過去3年間、弘前市において過去2年間の成績をまとめた。山梨県3年間に17,781人の妊婦中169人が陽性（陽性率0.95%）であり、一般献血者の約8～10倍と高かった。3年間のHDN発生は15例であり分娩総数27,103例中の発生率は0.055%となり（A B O式9、抗E抗体2、抗D+E抗体1、抗D+G抗体1、抗E+抗体1、抗D抗体1）、不規則抗体陽性154例中3.9%である。弘前市4,261人中40人が陽性（陽性率0.94%）と山梨県とほぼ同様であった。過去2年間のHDNの発生を見ていない。弘前地区はRhD(-)妊婦管理が十分になされており、妊娠中期および分娩後におけるγグロブリン投与がなされているため、抗D抗体陽性例が認められなかったとしている。山梨県過去3年間でのHDNは抗D抗体関連が50%であり、抗D抗体陽性例でのγグロブリン投与により減少する可能性があり、今後は抗E関連が50%となり問題となると推定された。

（5）有機酸代謝異常症のスクリーニング

有機酸代謝異常症のスクリーニングの検討は今年度から開始された。本疾患群のマクリーニングは、尿中有機酸をキャピラリーGC/MSにて分析するものであり、島根医大（山口ら）のグループは有機酸の同定・定量・正常対照との比較・異常代謝産物の検出から、疑われる診断名までの作業を自動的にアウトプットするコンピュータープログラムを開発した。また、検体の前処理法について検討し回収率、前処理時間、分析時間の面から直接乾燥法が今回開発したプログラムに実用的であるとした。今後は、スクリーニングする時期として、新生児期がよいか、1ヵ月児のときがよいのかなどの検討がなされる予定である。また、有機酸代謝異常症のマスクリーニング対象疾患と検索項目が示された。

2. スクリーニングの評価に関する研究

前年度は、わが国において今後導入が期待される新生児・乳幼児および妊婦のスクリーニング・プログラム（ウイルソン病、胆道閉鎖症、ムコ多糖症、妊婦不規則抗体）について、医療政策上の基礎条件に関する検討を行った。評価枠組みとしては、最も包括的なテクノロジー・アセスメントを用いた。評価の中心は、臨床的有効性と経済的効率であり、昨年度は前者の検討を行った。既存情報の総合的な把握と評価を実施し、各対象疾患の発生頻度および重症度、予後を明らかにした。その結果、スクリーニング検査の有効性（高い感度・特異度）が推定され、しかも根拠は弱いものの、早期発見・早期治療による予後の改善が推定された。また、対象疾患による健康障害については、生活の質（効用）による評価が可能であることが示された。

今年度は、昨年度の研究成果に基づき、上記の新生児および妊婦のスクリーニング・プログラム（ウイルソン病、胆道閉鎖症、ムコ多糖症、妊婦不規則抗体）について、スクリーニングの経済的効率の予測的評価に焦点を当てて研究を実施した。さらに、その結果から、これらの新規のプログラムを導入する上で、今後、達成すべき課題と解決すべき問題点を明らかにした。

（1）スクリーニングの検査有効性

スクリーニングの有効性は、検査有効性と健康改善に分けられる。検査有効性（感度・特異度）について、追加調査を合わせた評価結果を示した。いずれのスクリーニングもその値は高く、疾患の把握が十分可能であるこ

とが示唆された。ただし、一部の疾患については、その信頼性と妥当性についてさらに今後の調査が必要と考えられる。

(2) スクリーニング対象疾患の生活の質

スクリーニングの利益については、生命の量（生存年の延長）だけでなく、生命の質（命の価値）を併せて把握することが必要となる。命の価値は効用（Utility）と呼ばれているが（理想的健康1, 死亡0）、対象疾患の多様な健康障害の効用が、重症0.26とから軽症0.91の幅広い範囲におよんでいることが認められた。また、その信頼性と妥当性が確認され、経済的評価に適用可能であることが示された。

(3) スクリーニングによる費用と健康改善の推定

スクリーニングを実施した場合の費用と健康改善を、実施しなかった場合の値を差し引いて示した。最も費用の少ないのは胆道閉鎖症（1億2千万円）であり、費用の多かったのは妊婦不規則抗体（44億円）であった。また、健康改善（生存年の延長）では、胆道閉鎖症が最も大きく、ムコ多糖症が最も小さかった。生活の質を調整した生存年（健康生存年）でも同様な結果が得られた。健康改善に関しては、胆道閉鎖症を除き専門家の推定が主な根拠であるため、今後、早期発見・早期治療による健康状態の追跡が必要と考えられる。

(4) スクリーニングの経済的効率

スクリーニングの経済的効率は、1生存年延長あたりの費用（費用/効果比）を見ると、最も少なく効率的なスクリーニングは胆道閉鎖症であった（6万円）。一方、最も多かったのは妊婦不規則抗体であった（503万円）。

一方、1健康生存年（クオリー）延長あたりの費用では、最も効率的なスクリーニングは、上記と同じく胆道閉鎖症スクリーニングであった（8万円）。

今回対象としたスクリーニングを既存の癌健診の効率と比較すると、いずれのスクリーニングも既存の癌健診と比べても比較的効率が優れていることが推測された。

以上の結果から、今回対象としたスクリーニングは、程度の差はあるものの、有効性と経済性が推定された。この推定の鍵となる項目は、スクリーニングによる健康改善である。したがって、今後、その点に焦点を当てた研究を実施し、根拠の質を確立して行くことが求められる。

3. スクリーニングの精度管理のあり方に関する研究

本年度は、各疾患の外部精度管理のあり方とその対策、各疾患の内部精度管理のあり方と方法および指導システム、スクリーニング全体のQuality Assurance(精度保証)が十分かどうか、を主目的に研究し、以下の成績を得た。

(1) 先天性副腎過形成症、クレチン症の精度管理

本症の外部精度管理は、厚生省の委託を受けた東京総合医学研究所で行ってきた。本年も外部標準検体を3ヵ月毎に検査機関に発送し、正確度テスト、軽度異常検体のみ逃しまたは記入の誤りなどを検討した。本年度はTSHばかりでなく、17 α -OHPによる検討も開始した。正確度テストは軽度異常検体の見逃し、記入の誤りが一部に見られるが、この検査を開始したときに比べると著しい改善が見られていた。

平成7年度から東京総合医学研究所の中に各分野の専門委員から成る精度管理機関を設け、業務の充実を図ることになった。各領域の専門家のほかに厚生省、学会精度管理委員会、技術者部会、日本母性保護医協会からの代表が加わりその充実が図られた。

(2) 神経芽細胞腫の外部精度管理

このスクリーニングは開始が最も新しく、検査施設も多く、外部管理標準検体を送ったり、内部精度管理について質問をしても反応のない施設が多いことが昨年の問題点であった。今年は第3回目の外部標準尿検体による全国調査を行った。今年は関係者の努力によって、68施設中、63施設(93%)から回答が得られるまでになった。またコントロール尿VMA, HVA, CrのCVは何れも、昨年度の9%台から5-6%前後と誤差が少なくなり、内部精度管理が適切に実行されていることが明らかになった。

(3) 先天性副腎過形成症、クレチン症スクリーニングの内部精度管理

昨年度は全国55施設における検査に関わる検査台帳、検査機器の保守点検、統計的内部精度管理方法ならびに

受け付け業務、成績発行業務、要再採血児、要精検児のフォローアップ方法などの事務処理のシステムなどについて調査した。この内容の検討を行い、主に技術者部会が中心になって内部精度管理マニュアル(案)を完成させた。班会議並びに研究報告書で公にし、今後マスキリーニング精度管理委員会などの検討を踏まえ正式なマニュアルとして発表する予定である。

(4) 神経芽細胞腫の内部精度管理

第3回コントロール尿による全国調査を行った。本年度はより実際の検体に近い形の検体を用いて調査したが、CVの全国平均は昨年の9%から、5-6%台に低下しており、内部精度管理が的確に実行していることが明らかにされた。新川は神奈川県下5検査機関における内部精度管理成績を検討したが、全体の日差変動変動も少なく高い精度が得られた。しかし、技術者の異動や担当業務の変更になる4、5月にやや変動が大きくなることが見られ、この時期における前処置、測定方法、機器の点検などの更なる精度管理の必要性が認識された。

(5) マスキリーニング全体の精度管理(精度保証)の現状

a. クレチン症：地域全体が一定の方法で治療され、また病型診断、知能発達の予後も統一されて行われている、北海道、千葉県を中心に、新しいカットオフ値の設定、即精検基準、治療基準を作成した。その妥当性について、全国の検査機関にアンケート調査を送り、実施についての賛否を調査した。これを基に新しい試案が完成した。その概要は即精検基準を30uU/ml(全血)とする、再採血は日齢14日までに行う、検査機関で行う再検は生後1ヵ月までとするを基本としている。今後、専門家による本試案の妥当性の検討を待って、既に古くなった指針の改正を進め、出来るだけ早く現場での混乱を解消する必要がある。

また、即精検基準を下げて精検日齢、治療開始日齢が短くなっていない事実が判明した。今後、検査機関、採血機関、行政機関、患者側での連絡方法、対応がまちまちであった。連絡方法を統一化し、より早く治療開始が可能になる方法が確立が重要である。

b. 先天性副腎過形成症：現在3位、7位抗体キットが使用されている。その感度、交叉反応の特異性より、当然カットオフ値が違ってくる。スクリーニング開始時は3位抗体キットしかなく、これに依る陽性基準値が制定あされていた。今回、両キットによる別々の陽性基準値を作成した。すなわち、7位抗体キットでは直接法で4-7 ng/ml 以上を再測定し、抽出法で10ng/ml 以上を精検、3.5-10ng/ml 以下を再採血、3.5ng/ml以下を正常とする。一方3位抗体キットにおいては直接法20ng/ml 以上を再測定し、抽出法で20ng/ml 以上は即精検、8-20ng/ml 以下は再採血、8ng/ml以下は正常とする。今後専門家による検討を踏まえ、新しい陽性基準値の妥当性を検討する必要がある。

c. 地域保健法施行後のマスキリーニング体制

平成9年4月より地域保健法が実施される運びとなった。マスキリーニングの実施主体は従来の厚生省通達と異なるものではないが、一部の地域で区、市町村単位にその事業が下ろされるとの情報がある。そこで48都道府県、11の政令指定都市の行政責任者にアンケートを送り、各地域の方針を調べた。59地域の内48地域(81.4%)から回答が得られた。48地域の内43地域(89.6%)の地域においては、現行のままであるとの回答が得られた。4地域(8.3%)が未定、1地域(2.1%)が変更との回答であった。ただし変更の1地域はスクリーニングの分散化ではなく、集約する計画であった。クレチン症、先天性副腎過形成症のマスキリーニングと神経芽細胞腫マスキリーニングはほぼ同じ傾向を示していた。

4. スクリーニングの情報管理に関する研究

本年度は、リサーチクエストにしたがって、①各都道府県・政令市追跡調査委員会は中央の長期追跡調査機関に患者に関するどの程度の情報を提供できるか、②マス・スクリーニングで発見されたフェニルケトン尿症および高フェニルアラニン血症の女性患者の中で現在、連絡が取れない患者はどの程度いるか、③まれではあるが重篤な副作用がみられるホモシスチン尿症の治療法はいかに改善すべきか、などを主目的に研究し、以下の成果を得た。

(1) 各都道府県・政令市における新生児マス・スクリーニング追跡調査システムの実態と対策に関するアンケート調査を実施し、以下の結果を得た。

新生児スクリーニングの実施主体である自治体で、追跡調査システムが整備されていると回答があったのは48自治体中10自治体(20.8%)であり、システムはないが一応追跡調査情報が得られていると回答した5自治体を加えても1/3に過ぎない。システムや組織がない理由として、38自治体中20自治体は厚生省からの通知がなく予算化が難しいと答えており、12自治体は対象数が少なすぎてシステムや組織を作るのは経済的に効果が低いと回答している。しかし、システムがない38自治体中37自治体でもシステムと組織が必要と回答しており、36自治体は厚生省からの通知により可能になるとしていることから、追跡調査に関する厚生省の通知により全自治体での追跡調査システムの構築が可能になると考えられる。また、この追跡調査の組織担当部門としては、自治体の母子保健主管課が17(35.4%)、検査機関10(20.8%)、両者の組み合わせが9(18.9%)とこれらで75%を占めた。精査機関およびこれと検査機関や行政との組み合わせは各1自治体、委員会方式は3自治体、その他は検討中やわからないであった。これより行政の母子保健主管課が中心となって実施したいと考えていることがうかがえるが、この理由としては個人情報保護の観点、公的機関が行うべきであることと関連していると考えられた。一方、追跡調査システムの確立後得られた情報に提供に関しては、各自治体の個人情報保護条例によりかなり制限されるが45自治体が可能であるとしていることから、追跡調査に必要な最小限の情報と自治体が提供しうる最大限の情報をまとめて全国レベルでの追跡調査システムの確立を検討しなければならない。

(2) マターナルPKUを予防するためにはPKU女性が妊娠前から食事療法により血中フェニルアラニンレベルを低下させることが不可欠である。そこで、マス・スクリーニングで発見されたPKU女性および高フェニルアラニン血症女性がどの程度把握されているかアンケート調査し、以下の結果を得た。

136 医療機関に対し360 通の調査用紙を送付し、回収率は約75%であった。回収されたうち、医療機関が把握できない者は16%で、連絡できないものは21%であった。このうち、女性で、医療機関を受診していない者は43名であり、これがマターナルPKUの高危険群と考えられた。さらに連絡不能な者が33名おり、回答のない者も加えると、81名になった。これは、対象女性の約46%であり、16歳以上が28%もいることを考えると、早急な体策が必要であると考えられた。

(3) 新生児マス・スクリーニングで発見されたホモシスチン尿症の暫定的治療条件に従ってビタミンB6大量投与を行い、重篤な副作用をきたした症例が報告された。そこで、ビタミンB6経口投与法を再検討し、次のように改訂することを提案した。

診断確定後、まず低メチオニン・高シスチン食事療法を開始し、生後6ヵ月時に入院させ普通食にした後ピリドキシシン40mg/kg/日の経口投与を10日間試みる。血中メチオニン、ホモシスチンおよび尿中ホモシスチンの低下を調べ反応があれば投与量を漸減し、有効な最小維持量を定め継続投与する。反応がなければピリドキシシンを一旦中止して食事療法を再開する。体重が12.5kgに達する2~3歳時に入院させて普通食にした後ピリドキシシン500mg/日の経口投与を10日間試み、反応の有無を再度確認する。また、ピリドキシシンの継続投与中には定期的に末梢神経伝導速度などの検査を実施し、ニューロパチー発症の早期発見に努める。

IV. 今後の研究課題および要望

前年度および今年度の本研究期間中に分担研究者・研究協力者および共同研究者などから寄せられた種々の意見を含めて、マススクリーニングのあり方に関する今後の研究課題および要望について以下に纏めて記載する。

1. 新しいスクリーニングのあり方に関する研究

(1) ウイルソン病のスクリーニング：①スクリーニング年月齢(とくに3-5歳)を定めてパイロットスタディを実施する。②3-5歳児の採血システムとネットワークづくりを行い、倫理面の問題に配慮しながら可能な限り早期開始を目指す。③本症の確定診断法および治療開始基準の設定を行う。④本症の新しいスクリーニング法・確定診断法(遺伝子・ハロタイプ等解析、尿中銅、尿中Cpなど)についての研究を進める。⑤3-5歳児に本症マススクリーニング実施に伴う高脂血症など併せてスクリーニング可能な項目について検討する。⑥新生児濾紙血パイロットスタディを継続する。

(2) 胆道閉鎖症のスクリーニング：①便色調8段階カラーカード法は極めて簡便にて安価であり、費用便益も良いため直ちに全国レベルでのマススクリーニングをスタートできると考えられるため行政サイドに働きかける。②全国へ向けて行政レベルのスクリーニング開始のためのシステム・ネットワークづくりを行う。とくに、早期診断から治療（手術）へのルートなどきめ細かな対応を考慮する。③栃木県以外の数都道府県にてパイロットスタディを継続する。

(3) ムコ多糖症のスクリーニング：①スクリーニング実施年月齢を設定する。②パイロットスタディを継続し患者発見に努める。③基礎的検討を行い、よりよいスクリーニング法を目指す。

(4) 妊婦不規則抗体のスクリーニング：①本スクリーニングのシステムは、山梨県および弘前市において確立したが全国普及するための費用便益・効率について結論を出す必要がある。②山梨県・弘前市においては、すでに本システムの導入がなされ今後も継続するものと考えられるため研究班としての継続の意味を吟味する。

(5) 有機酸代謝異常症のスクリーニング：①今年度に新しく組み入れられたものであり、複数以上の研究者の基礎的検討を行う。②実施年月齢を定めてパイロットスタディをする。パイロットスタディに当たっては説明と同意が必要である。③有機酸代謝異常症に含まれる各疾患の発生頻度・治療・予後などの調査が必要である。④費用便益・効果について検討する。

(6) 遺伝子診断とマススクリーニング：時代の進歩に伴い、マススクリーニングの一次あるいは二次スクリーニングとして遺伝子解析による応用を検討すべきに考える。現在、多くの遺伝性疾患の責任遺伝子の単離がなされ、PCR法などDNA解析などの進歩は著しい。治療可能な遺伝性疾患は少ないが今後導入すべきと考えられる疾患は、比較的多いと考える。例えばウイルソン病、ムコ多糖症、PKU、MSUD、有機酸代謝異常などがある。

2. スクリーニングの評価に関する研究

新たなスクリーニングを全国的に導入する前に、予測的な臨床的有効性と経済的効率を実施した。その中で、スクリーニングの臨床的有効性の確立が鍵となることが明らかとなった。推定された効果が達成されれば、効率的なスクリーニングとして、今後の導入が期待される。そのためには、以下の課題について検討が必要と考えられる。

(1) 患児と家族の生活の質の総合的評価

スクリーニングの効果（利益）を正確に評価するためには、スクリーニング実施の有無別に、対象疾患の多様な健康障害を生活の質により多角的に把握することが求められる。その際、患児だけでなく、かれらの看護・介護を行う家族（とくに母親）の生活の質もあわせて評価することが必要と考えられる。

(2) まれな疾患に対する介入の評価方法の見直し

疾患のスクリーニング（あるいは治療）の有効性を評価する上では、無作為臨床試験が最良の根拠とされている。しかし、まれな疾患の場合は、この評価は実施することが困難である。そこで、近年、それに代わる方法として、ベイズ統計学および判断分析に基づく評価方法が注目されており、今後、新たな方法の開発が望まれる。

(3) 疾患の社会的負担（費用）の把握

経済的評価を行う上で、対象疾患の治療・管理に消費されている社会的資源については、とくに療育、教育、介護などを、十分に評価することが求められる。そうしてはじめてスクリーニングによるこれらの社会的負担の削減が正確に評価できる。そのためには、上記の生活の質の追跡評価に並行して費用の情報も収集することが求められる。

(4) 経済的評価の統合

経済的評価の完全な分析方法としては、費用－便益、費用－効用の3つの分析方法が確立している。今回は、生活の質を組み入れた費用－効用分析を中心に評価を行ったが、社会的利益を金銭的に評価する上では、さらに費用－便益分析を併せて実施することが望ましい。また、既存のスクリーニングについては、逆に、費用－便益分析のみで、費用－効用分析が実施されていないため、この分析を行い、スクリーニング全体を総合的に評価する基礎情報を整備することが必要と考えられる。

3. スクリーニングの精度管理のあり方に関する研究

(1) 外部精度管理

- a. 神経芽細胞腫についても検査実施施設を決め、経済的支援を行い、検査を継続させる。
- b. 今回の研究では取り上げられなかった先天性代謝異常マススクリーニングの方法が全てELISA法で可能になった。この外部精度管理が重要であり早急に開始する必要がある。

(2) 内部精度管理

- a. 先天性代謝異常スクリーニングのELISA法による内部精度管理マニュアルの作成。
- b. クレチン症、先天性副腎過形成症内部精度管理マニュアル（案）の検証、実施。
- c. 神経芽細胞腫の検体、濾紙を全国的に統一する。

(3) マスクリーニング全体の精度管理

- a. クレチン症、先天性副腎過形成症の新しい再検、精査、治療指針（案）の検証と実施。
- b. 全国各地域にマススクリーニング委員会の設置、発見された症例の追跡調査、その結果に基づくマススクリーニングへのフィードバックを行う。
- c. 精度管理の対象に先天性代謝異常症を加えて検討する。

4. スクリーニングの情報管理に関する研究

(1) 本研究班員と日本小児内分泌学会マス・スクリーニング委員会および日本マス・スクリーニング学会の代表者によりマス・スクリーニングで発見された内分泌疾患（クレチン症、副腎過形成症）患児の追跡調査システムに関する合同検討会議を開催する。とくに中央追跡調査機関をどこにどのように設置するかを検討する。さらに、行政関係者も含め、追跡調査に必要な最低限の情報と自治体が提供しうる最大限の情報を検討する。

(2) マス・スクリーニングで発見されたPKU女性および高フェニルアラニン血症女性の中で医療機関に受診していなかったり、連絡が取れないマタernal PKU危険群へのアプローチ方法（行政関係者、保健婦、主治医、産科医、学会、PKU親の会等の協力）を検討し、実施する。

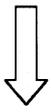
(3) クレチン症の治療法の改訂、ヒスチジン血症マス・スクリーニングの中止、フェニルケトン尿症の暫定的治療指針の改訂等のように追跡調査に基づいてマス・スクリーニング検査法、診断法、および治療法を見直し、改定案を関係者に周知徹底させる。また、その改定案の妥当性も確認する。

5. その他

(1) 神経芽細胞腫マス・スクリーニングは、1984年に6ヵ月尿を用いて実施することが全国的に導入された。この間、10年以上の実績を踏まえて、諸問題が噴出してきている。6ヵ月児がよいのかという議論、発見例の治療基準（良性例、自然退縮例の存在）、スクリーニング実施後のとくに1～4歳ぐらいの神経芽細胞腫の著しい減少があるがどうかの全国的な疫学的調査の必要性、さらには市町村中心の実施（都道府県ではない）などによる精度管理、精度保証が極めて難しいことなど、見直しの時期であり、再評価の必要性があろう。

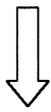
(2) 1997年（平成9年）は、わが国における新生児濾紙血による先天代謝異常等マス・スクリーニング事業が全国的に実施されるようになり、20周年となる。現行のこれらのマス・スクリーニング事業がわが国に定着し確実な成果を挙げてきているのに対し、社会的に広く認識されていない。とくに、母子保健担当職種の認識も極めて薄い。そのためには、マス・スクリーニングに対するPR用のマニュアル、理解し易く分かり易いマニュアル本を作製することがよい。可能ならば、日本マス・スクリーニング学会と協調して20周年に向けての専門的なマニュアル作りも必要と考える。

謝辞：平成7年度の本研究に対して、各分担研究者・各研究協力者、さらに班を支えていただいた他の多くの班友のご尽力・ご協力に感謝します。さらに、本研究の発展のために、ご理解とご支援を賜りました厚生省児童家庭局母子保健課の松谷有希雄課長、富澤一郎課長補佐および諸先生、諸技官、事務官の方々に感謝申し上げます。



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



平成7年度厚生省心身障害研究

「新しいスクリーニングのあり方に関する研究」

新しいスクリーニングのあり方に関する研究

- 平成7年度・総括研究報告 -

主任研究者 青木 継稔

1. はじめに

マス・スクリーニングは、発症予防や治療可能な疾患を可能な限り発症前に早期発見し、治療を開始することを目的に実施するものである。わが国における先天代謝異常等マス・スクリーニングシステムは、世界をリードし、その実績は各国から極めて高い評価を得ている。わが国において行政的に全国実施に踏み出したのは、1977(昭和52)年であり、フェニルケトン尿症(PKU)・メープルシロップ尿症(MSUD)、ホモシスチン尿症、ヒスチジン血症およびガラクトース血症の先天代謝異常症5疾患からである。公費負担によるこれらのマス・スクリーニングは、新生児血液濾紙を用いて実施された。1979(昭和54)年には、新生児血液濾紙を用いたマス・スクリーニングに、クレチン症が加わり、さらに、1989(昭和64・平成元年)年には先天性副腎過形成症(CAH)が開始され、7疾患となった。しかし、ヒスチジン血症については予想をはるかに上回る患児が発見されたがほとんどが治療しなくとも正常に発育・発達することが追跡調査によって判明したため、1992(平成4)年に新生児マス・スクリーニング対象疾患から除外された。一方、6ヵ月児の尿濾紙を用いた神経芽細胞腫マス・スクリーニングが、1984(昭和59)年にスタートした。

上述のごとく、現在、公費負担による新生児濾紙血マス・スクリーニング対象疾患は、6疾患であり、6ヵ月児尿濾紙によるマス・スクリーニング対象疾患は1疾患の合計7疾患がわが国において実施されて効果・実績を挙げている。

わが国のマス・スクリーニングをよりよく、効果的に発展・実施させるためには、(1)マス・スクリーニングに新しい対象疾患を導入するための有用な検査・スクリーニング法の開発やパイロット・スタディを実施すること、(2)マス・スクリーニングの対費用効果・費用便益など、スクリーニング・プログラムについてテクノロジー・アセスメントの枠組みに基づき評価を行うこと、(3)適確で高度な精度管理によってマス・スクリーニングが成立することから、わが国の精度管理のあり方を絶えず検討する必要があること、(4)発見された患児の長期間に亘る追跡調査を行うためのシステムを完成させ、追跡調査結果より得られた正確なデータを集積・分析することにより、マス・スクリーニング全体のシステムや方法論・治療法等の見直しやフィードバックのための評価を行うこと、(5)マス・スクリーニングから治療・長期追跡調査など、あらゆる面からの倫理的問題の見直しや解決策を講じ、とくに患児(者)や家族のプライバシーの保護を遂行すること、などが重要、

かつ不可欠な要素である。

平成 6 年度から前任者の黒田泰弘教授(徳島大学小児科学教室)から引き継ぎ、新しい研究主課題「新しいスクリーニングのあり方に関する研究」にて私が主任研究者となり歴史ある本研究班を担当することとなった。したがって、平成 6 年度からの分担研究課題名および分担研究者の一部変更がなされた。本年度(平成 7 年度)は、前年度と全く同じ課題にて次の 4 つの分担研究班にて研究を進めた。

. 分担研究課題名と分担研究者の構成

- | | | |
|---------------------------|-------|-------|
| 1. スクリーニングの新しい対象疾患に関する研究 | 分担研究者 | 青木 継稔 |
| 2. スクリーニングの評価に関する研究 | 分担研究者 | 久繁 哲徳 |
| 3. スクリーニングの精度管理のあり方に関する研究 | 分担研究者 | 松浦 信夫 |
| 4. 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 |

上記の各分担研究班の 2 年間の研究の概要、主な研究成果、今後の研究方針および当研究班の研究に関する要望等についての要点を以下のごとくまとめて記載した。また、これら 4 つの分担研究の相互の有機的な関連性については、分担研究者会議および当研究班の全体班会議(平成 8 年 2 月 3 日(土) : 1996)にて話し合いを行った。また、平成 8 年 2 月 29 日(木)に、当研究班独自の内部評価委員会(評価委員として、坂元正一先生と吉田久先生)および今後の研究のあり方についても分担研究者・主な研究協力者会議を開催して、よりよいわが国におけるマス・スクリーニングのあり方等について検討した。

. 各分担研究班の概要と主な研究成果

1. スクリーニングの新しい対象疾患に関する研究

(1)ウイルソン病、(2)胆道閉鎖症、(3)ムコ多糖症、および(4)妊婦不規則抗体スクリーニングのほかに、今年度から(5)有機酸代謝異常症のスクリーニングに関する研究が加わり、いずれも効果的にスクリーニングを実施できるかどうかを目的に多方面からの検討を行った。

(1)ウイルソン病のスクリーニング:(1)基礎的検討として、抗ヒト活性型セルロプラスミン(Cp)モノクローナル抗体を用いる ELISA 法スクリーニング用キットを開発し、サンプル希釈のない簡便法であり有用性を検証した。同キットによる尿中 Cp 測定による本症のスクリーニング法の検討、尿中銅測定によるスクリーニング法などの検討がなされた。(2)新生児濾紙血を用いたパイロットスタディは、全国 11 施設にて実施された。平成 7 年 12 月 31 日まで同意の得られた累計 126,810 名の新生児の濾紙血がパイロットスタディされた。再検率 0.57%、再々検率 0.03%となったが、再採血に陽性であった数例は、生後 7 ヶ月までに全例が正常化し真の患児の発見はなかった。(3)幼児濾紙血・血清を用いたパイロットスタディは、累計約 12,000 名に実施し、2 例(同胞例: 3 歳児と 5 歳児)を発見し、すでに報告した。(4)スクリーニング実施年月齢の設定について検討し、新生児期が生理的にせ低 cp 血・低ホ口 Cp 血状態にあり肝 Cp 合成の未熟性があることなどから、本症の新生児濾紙血によるスクリーニングはかなり難しいとの見解も示され、遺伝子診断法の確

立によるスクリーニング法の検討も必要であろうとした。したがって、本症のスクリーニングは3-5歳を中心とする幼児期に行うのかよいと考えられたため、次年度以降に多施設間の検討を行うこととした。

(2)胆道閉鎖症スクリーニング：1994年8月から1995年10月までの約1年2ヵ月間、栃木県を中心に出生した新生児の86.7%(21,137名)に便色調カラーカード法によるパイロットスタディを実施した。便色調8段階カラーカードは産院にて母親に渡し、1ヶ月健診に便色調8段階のNO.を報告させることによる極めて簡便な方法である。本症の感度は80%、特異度99.9%、陽性適中率22.2%と優れていた。4名中3例の患者が発見され、1名は生後1ヶ月のとき偽陽性であり、生後45日の時に陽性となった。すべて生後60日以内に葛西手術を受けて黄疸の消失をみた。以上の結果から、便色調8カラーカード法は、1ヵ月健診での本症患者発見に極めて有用であると結論した。本法は、簡便であるとともに、非常に安価である利点があるが、発見された例は手術成績への患児紹介が重要であると考えられた。

(3)ムコ多糖症のスクリーニング

(1)基礎的検討：酸性ムコ多糖症の測定は、1,9-Dimethylmethyl eneBlue 発色法(DMB法)であり、尿中对クレアチニン比にてスクリーニングされる。諸濾紙からのムコ多糖体およびクレアチニンの抽出は尿アルカリ化等にて簡便に高い回収率が得られることが結論された。スクリーニング実施時期は、新生児期、6ヵ月児、6ヵ月~1歳の間、1歳6ヶ月などで検討された。6ヶ月児尿濾紙にてスクリーニング可能であろうと推論した成績が示された。また、実際に骨髄移植したムコ多糖症の9例について診断から骨髄移植まで平均9ヵ月を要しており、より早期の発見が必要とした成績が示された。

(2)パイロットスタディ：東北大・宮崎県グループは6ヵ月児265検体、1歳6ヵ月児833検体(計1098)にて検討しcut off値の設定が可能であるとした。東京都臨床医学研グループは、6ヵ月以上1歳以下において検討し、ムコ多糖患者群と対象群の間に比較的確な差があり、この時期での本症スクリーニングが可能とした。岐阜大グループは、新生児尿のスクリーニングを模索するとともに6ヵ月児尿の37,011名のパイロットスタディを実施したが患者の発見には至らなかった。大阪大グループは6ヵ月~1歳未満2,200名の尿を用いて検討し、cut off値(400mg/gクレアチニン)を仮定し32検体が陽性を示し、再検後陽性が17検体、再採尿依頼にて13検体送付され再々検陽性は1検体であり、精査にて異常なかったとした。大阪市大・大阪市グループは、神経芽細胞腫スクリーニング用6ヵ月児尿濾紙のうち、同意の得られた1,544名(同意率97.5%)にてスクリーニングを行い、再検率1.8%であり、再検後の陽性者はなく患児は発見されなかったとした。

(4)妊婦不規則抗体のスクリーニング

今年度も昨年に引き続き山梨県と弘前市において調査した。山梨県において過去3年間、弘前市において過去2年間の成績をまとめた。山梨県3年間に17,781人の妊婦中169人が陽性(陽性率0.95%)であり、一般献血者の約8~10倍と高かった。3年間のHDN発生は

15例であり分娩総数27,103例中の発生率は0.055%となり(A B0式9、抗E抗体2、抗D+E抗体1、抗D+G抗体1、抗E+抗体1、抗D抗体1)、不規則抗体陽性154例中3.9%である。弘前市4,261人中40人が陽性(陽性率0.94%)と山梨県とほぼ同様であった。過去2年間のHDNの発生を見ていない。弘前地区はRHD(-)妊婦管理が十分になされており、妊娠中期および分娩後における γ -グロブリン投与がなされているため、抗D抗体陽性例が認められなかったとしている。山梨県過去3年間でのHDNは抗D抗体関連が50%であり、抗D抗体陽性例での γ -グロブリン投与により減少する可能性があり、今後は抗E関連が50%となり問題となると推定された。

(5)有機酸代謝異常症のスクリーニング

有機酸代謝異常症のスクリーニングの検討は今年度から開始された。本疾患群のマクリーニングは、尿中有機酸をキャピラリーGC/MSにて分析するものであり、島根医大(山口ら)のグループは有機酸の同定・定量・正常対照との比較・異常代謝産物の検出から、疑われる診断名までの作業を自動的にアウトプットするコンピュータープログラムを開発した。また、検体の前処理法について検討し回収率、前処理時間、分析時間の面から直接乾燥法か今回開発したプログラムに実用的であるとした。今後は、スクリーニングする時期として、新生児期がよいか、1ヵ月児のときがよいのかなどの検討がなされる予定である。また、有機酸代謝異常症のマススクリーニング対象疾患と検索項目が示された。

2.スクリーニングの評価に関する研究

前年度は、わが国において今後導入か期待される新生児・乳幼児および妊婦のスクリーニング・プログラム(ウイルソン病、胆道閉鎖症、ムコ多糖症、妊婦不規則抗体)について、医療政策上の基礎条件に関する検討を行った。評価枠組みとしては、最も包括的なテクノロジー・アセスメントを用いた。評価の中心は、臨床の有効性と経済的効率であり、昨年度は前者の検討を行った。既存情報の総合的な把握と評価を実施し、各対象疾患の発生頻度および重症度、予後を明らかにした。その結果、スクリーニング検査の有効性(高い感度・特異度)が推定され、しかも根拠は弱いものの、早期発見・早期治療による予後の改善が推定された。また、対象疾患による健康障害については、生活の質(効用)による評価が可能であることが示された。

今年度は、昨年度の研究成果に基づき、上記の新生児および妊婦のスクリーニング・プログラム(ウイルソン病、胆道閉鎖症、ムコ多糖症、妊婦不規則抗体)について、スクリーニングの経済的効率の予測的評価に焦点を当てて研究を実施した。さらに、その結果から、これらの新規のプログラムを導入する上で、今後、達成すべき課題と解決すべき問題点を明らかにした。

(1)スクリーニングの検査有効性

スクリーニングの有効性は、検査有効性と健康改善に分けられる。検査有効性(感度・特異度)について、追加調査を合わせた評価結果を示した。いずれのスクリーニングもその値は高く、疾患の把握が十分可能であることが示唆された。ただし、一部の疾患につい

ては、その信頼性と妥当性についてさらに今後の調査が必要と考えられる。

(2)スクリーニング対象疾患の生活の質

スクリーニングの利益については、生命の量(生存年の延長)だけでなく、生命の質(命の価値)を併せて把握することが必要となる。命の価値は効用(Utility)と呼ばれているが(理想的健康 1, 死亡 0)、対象疾患の多様な健康障害の効用が、重症 0.26 とから軽症 0.91 の幅広い範囲におよんでいることが認められた。また、その信頼性と妥当性が確認され、経済的評価に適用可能であることが示された。

(3)スクリーニングによる費用と健康改善の推定

スクリーニングを実施した場合の費用と健康改善を、実施しなかった場合の値を差し引いて示した。最も費用の少ないのは胆道閉鎖症(1億2千万円)であり、費用の多かったのは妊婦不規則抗体(44億円)であった。また、健康改善(生存年の延長)では、胆道閉鎖症が最も大きく、ムコ多糖症が最も小さかった。生活の質を調整した生存年(健康生存年)でも同様な結果が得られた。健康改善に関しては、胆道閉鎖症を除き専門家の推定が主な根拠であるため、今後、早期発見・早期治療による健康状態の追跡が必要と考えられる。

(4)スクリーニングの経済的効率

スクリーニングの経済的効率は、1生存年延長あたりの費用(費用/効果比)を見ると、最も少なく効率的なスクリーニングは胆道閉鎖症であった(6万円)。一方、最も多かったのは妊婦不規則抗体であった(503万円)。一方、1健康生存年(クオリー)延長あたりの費用では、最も効率的なスクリーニングは、上記と同じく胆道閉鎖症スクリーニングであった(8万円)。

今回対象としたスクリーニングを既存の癌健診の効率と比較すると、いずれのスクリーニングも既存の癌健診と比べても比較的効率が優れていることが推測された。

以上の結果から、今回対象としたスクリーニングは、程度の差はあるものの、有効性と経済性が推定された。この推定の鍵となる項目は、スクリーニングによる健康改善である。したがって、今後、その点に焦点を当てた研究を実施し、根拠の質を確立して行くことが求められる。

3.スクリーニングの精度管理のあり方に関する研究

本年度は、各疾患の外部精度管理のあり方とその対策、各疾患の内部精度管理のあり方と方法および指導シス

テム、スクリーニング全体の Quality Assurance(精度保証)が十分力、どうか、を主目的に研究し、以下の成績を得た。

(1)先天性副腎過形成症、クレチン症の精度管理

本症の外部精度管理は、厚生省の委託を受けた東京総合医学研究所で行ってきた。本年も外部標準検体を3ヵ月毎に検査機関に発送し、正確度テスト、軽度異常検体のみ逃しまたは記入の誤りなどを検討した。本年度は TSH ばかりでなく、17 OHP による検討も開始

した。正確度テストは軽度異常検体の見逃し、記入の誤りが一部に見られるが、この検査を開始したときに比べると著しい改善が見られていた。

平成 7 年度から東京総合医学研究所の中に各分野の専門委員から成る精度管理機関を設け、業務の充実を図ることになった。各領域の専門家のほかに厚生省、学会精度管理委員会、技術者部会、日本母性保護医協会からの代表が加わりその充実が図られた。

(2) 神経芽細胞腫の外部精度管理

このスクリーニングは開始が最も新しく、検査施設も多く、外部管理標準検体を送ったり、内部精度管理について質問をしても反応のない施設が多いことが昨年の問題点であった。今年は第 3 回目の外部標準尿検体による全国調査を行った。今年は関係者の努力によって、68 施設中、63 施設(93%)から回答が得られるまでになった。またコントロール尿 VMA, HVA, cr の CV は何れも、昨年度の 9%台から 5-6%前後と誤差が少なくなり、内部精度管理が適切に実行されていることが明らかになった。

(3) 先天性副腎過形成症、クレチン症スクリーニングの内部精度管理

昨年度は全国 55 施設における検査に関わる検査台帳、検査機器の保守点検、統計的内部精度管理方法ならびに受け付け業務、成績発行業務、要再採血児、要精検児のフォローアップ方法などの事務処理のシステムなどについて調査した。この内容の検討を行い、主に技術者部会が中心になって内部精度管理マニュアル(案)を完成させた。班会議並びに研究報告書で公にし、今後マススクリーニング精度管理委員会などの検討を踏まえ正式なマニュアルとして発表する予定である。

(4) 神経芽細胞腫の内部精度管理

第 3 回コントロール尿による全国調査を行った。本年度はより実際の検体に近い形の検体を用いて調査したが、CV の全国平均は昨年の 9%から、5-6%台に低下しており、内部精度管理が的確に実行していることが明らかにされた。新川は神奈川県下 5 検査機関における内部精度管理成績を検討したが、全体の日差変動も少なく高い精度が得られた。しかし、技術者の異動や担当業務の変更になる 4,5 月にやや変動が大きくなることが見られ、この時期における前処置、測定方法、機器の点検などの更なる精度管理の必要性が認識された。

(5) マススクリーニング全体の精度管理(精度保証)の現状

a. クレチン症: 地域全体が一定の方法で治療され、また病型診断、知能発達の予後も統一されて行われている、北海道、千葉県を中心に、新しいカットオフ値の設定、即精検基準、治療基準を作成した。その妥当性について、全国の検査機関にアンケート調査を送り、実施についての賛否を調査した。これを基に新しい試案が完成した。その概要は即精検基準を 30uU/ml(全血)とする、再採血は日齢 14 日までに行う、検査機関で行う再検は生後 1 ヶ月までとするを基本としている。今後、専門家による本試案の妥当性の検討を待って、既に古くなった指針の改正を進め、出来るだけ早く現場での混乱を解消する必要がある。

また、即精検基準を下げて精検日齢、治療開始日齢が短くなっていない事実が判明し

た。今後、検査機関、採血機関、行政機関、患者側での連絡方法、対応がまちまちであった。連絡方法を統一化し、より早く治療開始が可能になる方法が確立が重要である。

b.先天性副腎過形成症:現在3位、7位抗体キットが使用されている。その感度、交叉反応の特異性より、当然カットオフ値が違ってくる。スクリーニング開始時は3位抗体キットしかなく、これに依る陽性基準値が制定あされていた。今回、両キットによる別々の陽性基準値を作成した。すなわち、7位抗体キットでは直接法で4-7ng/ml以上を再測定し、抽出法で10ng/ml以上を精検、3.5-10ng/ml以下を再採血、3.5mg/ml以下を正常とする。一方3位抗体キットにおいては直接法20ng/ml以上を再測定し、抽出法で20ng/ml以上は即精検、8-20ng/ml以下は再採血、8ng/ml以下は正常とする。今後専門家による検討を踏まえ、新しい陽性基準値の妥当性を検討する必要がある。

c.地域保健法施行後のマススクリーニング体制

平成9年4月より地域保健法が実施される運びとなった。マススクリーニングの実施主体は従来の厚生省通達と異なるものではないが、一部の地域で区、市町村単位にその事業が下ろされるとの情報がある。そこで48都道府県、11の政令指定都市の行政責任者にアンケートを送り、各地域の方針を調べた。59地域の内48地域(81.4%)から回答が得られた。48地域の内43地域(89.6%)の地域においては、現行のままであるとの回答が得られた。4地域(8.3%)が未定、1地域(2.1%)が変更との回答であった。ただし変更の一地域はスクリーニングの分散化ではなく、集約する計画であった。クレチン症、先天性副腎過形成症のマススクリーニングと神経芽細胞腫マススクリーニングはほぼ同じ傾向を示していた。

4.スクリーニングの情報管理に関する研究

本年度は、リサーチクエストにしがって、(1)各都道府県・政令市追跡調査委員会は中央の長期追跡調査機関に患者に関するどの程度の情報を提供できるか、(2)マス・スクリーニングで発見されたフェニルケトン尿症および高フェニルアラニン血症の女性患者の中で現在、連絡が取れない患者はどの程度いるか、(3)まれではあるが重篤な副作用がみられるホモシチン尿症の治療法はいかに改善すべきか、などを主目的に研究し、以下の成果を得た。

(1)各都道府県・政令市における新生児マス・スクリーニング追跡調査システムの実態と対策に関するアンケート調査を実施し、以下の結果を得た。

新生児スクリーニングの実施主体である自治体で、追跡調査システムが整備されていると回答があったのは48自治体中10自治体(20.8%)であり、システムはないが一応追跡調査情報が得られていると回答した5自治体を加えても1/3に過ぎない。システムや組織がない理由として、38自治体中20自治体は厚生省からの通知がなく予算化が難しいと答えており、12自治体は対象数が少なすぎてシステムや組織を作るのは経済的に効果が低いと回答している。しかし、システムがない38自治体中37自治体でもシステムと組織が必要と回答しており、36自治体は厚生省からの通知により可能になるとしていること

から、追跡調査に関する厚生省の通知により全自治体での追跡調査システムの構築が可能になると考えられる。また、この追跡調査の組織担当部門としては、自治体の母子保健主管課が 17 (35.4%)、検査機関 10 (20.8%)、両者の組み合わせが 9(18.9%)とこれらで 75%を占めた。精査機関およびこれと検査機関や行政との組み合わせは各 1 自治体、委員会方式は 3 自治体、その他は検討中やわからないであった。これより行政の母子保健主管課が中心となって実施したいと考えていることがうかがえるが、この理由としては個人情報の保護上、公的機関が行うべきであることと関連していると考えられた。一方、追跡調査システムの確立後得られた情報に提供に関しては、各自治体の個人情報保護条例によりかなり制限されるが 45 自治体が可能であるとしていることから、追跡調査に必要な最小限の情報と自治体が提供しうる最大限の情報をまとめて全国レベルでの追跡調査システムの確立を検討しなければならない。

(2) マターナル PKU を予防するためには PKU 女性が妊娠前から食事療法により血中フェニルアラニンレベルを低下させることが不可欠である。そこで、マス・スクリーニングで発見された PKU 女性および高フェニルアラニン血症女性がどの程度把握されているかアンケート調査し、以下の結果を得た。 136 医療機関に対し 360 通の調査用紙を送付し、回収率は約 75%であった。回収されたうち、医療機関が把握できない者は 16%で、連絡できないものは 21%であった。このうち、女性で、医療機関を受診していない者は 43 名であり、これがマターナル PKU の高危険群と考えられた。さらに連絡不能な者が 33 名おり、回答のない者も加えると、81 名になった。これは、対象女性の約 46%であり、16 歳以上が 28%もいることを考えると、早急な体策が必要であると考えられた。

(3) 新生児マス・スクリーニングで発見されたホモシスチン尿症の暫定的治療条件に従ってビタミン B6 大量投与を行い、重篤な副作用をきたした症例が報告された。そこで、ビタミン B6 経口投与法を再検討し、次のように改訂することを提案した。

診断確定後、まず低メチオニン・高シスチン食事療法を開始し、生後 6 ヶ月時に入院させ普通食にした後ピリドキシン 40mg/kg 日の経口投与を 10 日間試みる。血中メチオニン、ホモシスチンおよび尿中ホモシスチンの低下を調べ反応があれば投与量を漸減し、有効な最小維持量を定め継続投与する。反応がなければピリドキシンを一旦中止して食事療法を再開する。体重が 12.5kg に達する 2~3 歳時に入院させて普通食にした後ピリドキシン 500mg/日の経口投与を 10 日間試み、反応の有無を再度確認する。また、ピリドキシンの継続投与中には定期的に末梢神経伝導速度などの検査を実施し、ニューロパチー発症の早期発見に努める。

. 今後の研究課題および要望

前年度および今年度の本研究期間中に分担研究者・研究協力者および共同研究者などから寄せられた種々の意見を含めて、マススクリーニングのあり方に関する今後の研究課題および要望について以下に纏めて記載する。

1. 新しいスクリーニングのあり方に関する研究

(1)ウイルソン病のスクリーニング:(1)スクリーニング年月齢(とくに 3-5 歳)を定めてパイロットスタディを実施する。(2)3-5 歳児の採血システムとネットワークづくりを行い、倫理面の問題に配慮しながら可能な限り早期開始を目指す。(3)本症の確定診断法および治療開始基準の設定を行う。(4)本症の新しいスクリーニング法・確定診断法(遺伝子・ハロタイプ等解析、尿中銅、尿中 Cp など)についての研究を進める。(5)3-5 歳児に本症マススクリーニング実施に伴う高脂血症など併せてスクリーニング可能な項目について検討する。(6)新生児濾紙血パイロットスタディを継続する。

(2)胆道閉鎖症のスクリーニング:(1)便色調 8 段階カラーカード法は極めて簡便にて安価であり、費用便益も良いため直ちに全国レベルでのマススクリーニングをスタートできると考えられるため行政サイドに働きかける。(2)全国へ向けて行政レベルのスクリーニング開始のためのシステム・ネットワークづくりを行う。とくに、早期診断から治療(手術)へのルートなどきめ細かな対応を考慮する。(3)栃木県以外の数都道府県にてパイロットスタディを継続する。

(3)ムコ多糖症のスクリーニング:(1)スクリーニング実施年月齢を設定する。(2)パイロットスタディを継続し患者発見に努める。(3)基礎的検討を行い、よりよいスクリーニング法を目指す。

(4)妊婦不規則抗体のスクリーニング:(1)本スクリーニングのシステムは、山梨県および弘前市において確立したが全国普及するための費用便益・効率について結論を出す必要がある。(2)山梨県・弘前市においては、すでに本システムの導入がなされ今後も継続するものと考えられるため研究班としての継続の意味を吟味する。

(5)有機酸代謝異常症のスクリーニング:(1)今年度に新しく組み入れられたものであり、複数以上の研究者の基礎的検討を行う。(2)実施年月齢を定めてパイロットスタディをする。パイロットスタディに当たっては説明と同意が必要である。(3)有機酸代謝異常症に含まれる各疾患の発生頻度・治療・予後などの調査が必要である。(4)費用便益・効果について検討する。

(6)遺伝子診断とマススクリーニング:時代の進歩に伴い、マススクリーニングの一次あるいは二次スクリーニングとして遺伝子解析による応用を検討すべきに考える。現在、多くの遺伝性疾患の責任遺伝子の単離がなされ、PCR 法など DNA 解析などの進歩は著しい。治療可能な遺伝性疾患は少ないが今後導入すべきと考えられる疾患は、比較的多いと考える。例えばウイルソン病、ムコ多糖症、PKU, MSUD, 有機酸代謝異常などがある。

2. スクリーニングの評価に関する研究

新たなスクリーニングを全国的に導入する前に、予測的な臨床的有効性と経済的効率を実施した。その中で、スクリーニングの臨床的有効性の確立が鍵となることが明らかとなった。推定された効果が達成されれば、効率的なスクリーニングとして、今後の導入が期待される。そのためには、以下の課題について検討が必要と考えられる。

(1)患児と家族の生活の質の総合的評価

スクリーニングの効果(利益)を正確に評価するためには、スクリーニング実施の有無別に、対象疾患の多様な健康障害を生活の質により多角的に把握することが求められる。その際、患児だけでなく、かれらの看護・介護を行う家族(とくに母親)の生活の質もあわせて評価することが必要と考えられる。

(2) まれな疾患に対する介入の評価方法の見直し

疾患のスクリーニング(あるいは治療)の有効性を評価する上では、無作為臨床試験が最良の根拠とされている。しかし、まれな疾患の場合は、この評価は実施することが困難である。そこで、近年、それに代わる方法として、ベイズ統計学および判断分析に基づく評価方法が注目されており、今後、新たな方法の開発が望まれる。

(3) 疾患の社会的負担(費用)の把握

経済的評価を行う上で、対象疾患の治療・管理に消費されている社会的資源については、とくに療育、教育、介護などを、十分に評価することが求められる。そうしてはじめてスクリーニングによるこれらの社会的負担の削減が正確に評価できる。そのためには、上記の生活の質の追跡評価に並行して費用の情報も収集することが求められる。

(4) 経済的評価の統合

経済的評価の完全な分析方法としては、費用一便益、費用一効用の3つの分析方法が確立している。今回は、生活の質を組み入れた費用一効用分析を中心に評価を行ったが、社会的利益を金銭的に評価する上では、さらに費用一便益分析を併せて実施することが望ましい。また、既存のスクリーニングについては、逆に、費用一便益分析のみで、費用一効用分析が実施されていないため、この分析を行い、スクリーニング全体を総合的に評価する基礎情報を整備することが必要と考えられる。

3. スクリーニングの精度管理のあり方に関する研究

(1) 外部精度管理

- a. 神経芽細胞腫についても検査実施施設を決め、経済的支援を行い、検査を継続させる。
- b. 今回の研究では取り上げられなかった先天性代謝異常マススクリーニングの方法が全てELISA法で可能になった。この外部精度管理が重要であり早急に開始する必要がある。

(2) 内部精度管理

- a. 先天性代謝異常スクリーニングのELISA法による内部精度管理マニュアルの作成。
- b. クレチン症、先天性副腎過形成症内部精度管理マニュアル(案)の検証、実施。
- c. 神経芽細胞腫の検体、濾紙を全国的に統一する。

(3) マスクリーニング全体の精度管理

- a. クレチン症、先天性副腎過形成症の新しい再検、精査、治療指針(案)の検証と実施。
- b. 全国各地域にマススクリーニング委員会の設置、発見された症例の追跡調査、その結果に基づくマススクリーニングへのフィードバックを行う。
- c. 精度管理の対象に先天性代謝異常症を加えて検討する。

4. スクリーニングの情報管理に関する研究

(1)本研究班員と日本小児内分泌学会マス・スクリーニング委員会および日本マス・スクリーニング学会の代表者によりマス・スクリーニングで発見された内分泌疾患(クレチン症、副腎過形成症)患児の追跡調査システムに関する合同検討会議を開催する。とくに中央追跡調査機関をどこにどのように設置するかを検討する。さらに、行政関係者も含め、追跡調査に必要な最低限の情報と自治体が提供しうる最大限の情報を検討する。

(2)マス・スクリーニングで発見された PKU 女性および高フェニルアラニン血症女性の中で医療機関に受診していなかったり、連絡が取れないマターナル PKU 危険群へのアプローチ方法(行政関係者、保健婦、主治医、産科医、学会、PKU 親の会等の協力)を検討し、実施する。

(3)クレチン症の治療法の改訂、ヒスチジン血症マス・スクリーニングの中止、フェニルケトン尿症の暫定的治療指針の改訂等のように追跡調査に基づいてマス・スクリーニング検査法、診断法、および治療法を見直し、改定案を関係者に周知徹底させる。また、その改定案の妥当性も確認する。

5. その他

(1)神経芽細胞腫マス・スクリーニングは、1984 年に 6 ヶ月尿を用いて実施することが全国的に導入された。この間、10 年以上の実績を踏まえて、諸問題が噴出してきている。6 ヶ月児がよいのかという議論、発見例の治療基準(良性例、自然退縮例の存在)、スクリーニング実施後のとくに 1~4 歳ぐらいの神経芽細胞腫の著しい減少があるがどうか、の全国的な疫学的調査の必要性、さらには市町村中心の実施(都道府県ではない)などによる精度管理、精度保証が極めて難しいことなど、見直しの時期であり、再評価の必要性があるろう。

(2) 1997 年(平成 9 年)は、わが国における新生児濾紙血による先天代謝異常等マス・スクリーニング事業が全国的に実施されるようになり、20 周年となる。現行のこれらのマス・スクリーニング事業がわが国に定着し確実な成果を挙げてきているのに対し、社会的に広く認識されていない。とくに、母子保健担当職種の認識も極めて薄い。そのためには、マス・スクリーニングに対する PR 用のマニュアル、理解し易く分かり易いマニュアル本を作製することがよい。可能ならば、日本マス・スクリーニング学会と協調して 20 周年に向けての専門的なマニュアル作りも必要と考える。

謝辞:平成 7 年度の本研究に対して、各分担研究者・各研究協力者、さらに班を支えていただけた他の多くの班友のご尽力・ご協力に感謝します。さらに、本研究の発展のために、ご理解とご支援を賜りました厚生省児童家庭局母子保健課の松谷有希雄課長、富澤一郎課長補佐および諸先生、諸技官、事務官の方々に感謝申し上げます。