

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

研究協力者 荒島真一郎、高田 五郎、大浦 敏博、多田 啓也、北川 照男、
小林 正紀、重松 陽介、春木 英一、小山 正彦、伊藤 道徳、
遠藤 文夫、成澤 邦明、鈴木 義之、折居 忠夫、岡田伸太郎、
田中あけみ、山口 清次、松井 陽、寺本 勝寛

研究目的

本研究は、行政的に現在広く普及し効果を挙げているマススクリーニング（フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症、クレチン症、先天性副腎過形成および神経芽細胞腫など）に新しく加えるべき疾患を選び出し、そのスクリーニング法、実施時期などについて倫理的問題を考慮し研究することが主たる目的である。マススクリーニングされるべき対象疾患の必要かつ十分な条件は、①治療せず放置すれば不幸な転帰をとるかあるいは重篤な後障害を残し社会復帰が困難となる疾患であること、②効果的な発症予防法や有効な治療法が確立されていること、③確実なマススクリーニング法が確立されていること、④発症頻度は稀であっても、患者数がある程度存在すること（恐らく、出生人口10万人に1人程度）、⑤費用効率や費用便益がある程度考慮される必要のあること、などが含まれる。

前年度（平成6年度）は、ウイルソン病、胆道閉鎖症、ムコ多糖症および妊婦不規則抗体の4項目について研究を行った。今年度（平成7年度）は、前年度に加えて、有機酸代謝異常症を加えて5項目のスクリーニングに関する研究を進め、マススクリーニングの対象疾患となり得るか、さらに効果的に実施できるかどうかを検討した。ウイルソン病は、全国11施設において、新生児濾紙血（現行の先天代謝異常等新生児スクリーニング用濾紙血）を中心に約12万人のパイロットスタディを実施し、ほかに3-5歳の幼児の濾紙血・血清を用いてパイロットスタディを行った。また、基礎的検討としてキットの改良や新しいスクリーニング法を研究した。胆道閉鎖症は、便色調カラーカード法にて栃木県を中心に1ヶ月児を対象に約21,000名のパイロットスタディを実施し極めて有用であることが判明した。ムコ多糖症は、基礎的検討を行い尿濾紙を用いることが可能であること、また岐阜県を中心に約3万検体のパイロットスタディを実施した。妊婦不規則抗体のスクリーニングは、前年度に引き続き、山梨県・弘前市にて調査し例数の集積を行った。今年度から新たに加わった有機酸代謝異常症についてはキャピラリーGC/MS法について基礎的検討を行った。

研究方法

1. ウイルソン病のスクリーニング

(1) 基礎的検討：抗ヒト活性化セルプラスミン(Cp)抗体によるELISA法用キットの改良、尿中銅測定・尿中Cp測定などによる新しいスクリーニング法の開発、スクリーニング実施年齢による検討などを行う。

(2) パイロットスタディの実施：①新生児濾紙血による全国11施設を中心とする抗ヒト活性化Cp抗体によるELISA法にて約10万名以上のパイロットスタディを実施し評価する。また、陽性例の追跡調査を行う。新規に開始する施設は倫理面の問題を十分に解決する。②3-5歳の幼児を対象とした本症スクリーニングのパイロットも継続する。説明と同意など倫理面の問題に配慮する。

2. 胆道閉鎖症のスクリーニング

便色調8段階カラーカード法を用いて栃木県を中心に約2万名以上のパイロットスタディを実施し、感度・特異度などを求め全国実施へ向けの方策を検討する。

3. ムコ多糖症のスクリーニング

- (1) 基礎的検討：実施月齢の設定、原尿か濾紙尿を用いるかなどの検討、cut off 値の検討などを行う。
- (2) パイロットスタディ：現行の神経芽細胞腫スクリーニングと同時期の6ヵ月児尿を中心に約3万名以上のパイロットスタディを実施する。

4. 妊婦不規則抗体のスクリーニング

山梨県・弘前市において約2万人以上のパイロットスタディを実施し陽性率や陽性者の取扱いなどについて検討し、スクリーニングの有用性について評価する。

研究班の組織と担当区分

分担研究者 青木 継稔（東邦大・小児）

研究協力者

①ウイルソン病のスクリーニング

- 荒島真一郎（北海道大・小児）
- 高田 五郎（秋田大・小児）
- 大浦 敏博（東北大・小児）
- 北川 照男（国際学院埼玉短大）
- 春木 英一（神奈川県リハビリテーション病院）
- 重松 陽介（福井医大・小児）
- 小林 正紀（名古屋市大・小児）
- 小山 正彦（滋賀医大・小児）
- 伊藤 道徳（徳島大・小児）
- 遠藤 文夫（熊本大・小児）

②胆道閉鎖症のスクリーニング

- 松井 陽（自治医大・小児）

③ムコ多糖症のスクリーニング

- 成澤 邦明（東北大・病態代謝）
- 折居 忠夫（岐阜大・小児）
- 鈴木 義之（東京都臨床医学総合研）
- 岡田伸太郎（大阪大・小児）
- 田中あけみ（大阪市立大・小児）

④妊婦不規則抗体のスクリーニング

- 寺本 勝寛（山梨県立中央病院）

⑤有機酸代謝異常症のスクリーニング

- 山口 清次（山口大・小児）

研究成果と考察

(1) ウイルソン病のスクリーニングについて

①基礎的検討：抗ヒト活性型Cpモノクローナル抗体ELISA法のスクリーニング用キットが開発し、サンプル希釈をしない簡便法の有用性を検証した（冷牟田・青木ら）。尿中銅測定による本症のスクリーニングの検討が行われた（春木ら）。同上キットを用いての尿中Cp測定による本症のスクリーニング法の有用性が検討されたが結論に至らず引き続き研究する必要があると示された（清水・藤岡・冷牟田ら、北川・大和田・鈴木らの2グループ）。

②新生児濾紙血を用いたパイロットスタディ：北大・札幌衛研（福士・荒島ら）、秋田大（高田ら）、東北大・宮城県グループ（大浦・多田ら）、東京都予防医学協会（北川・大和田・鈴木）、東邦大・東京都衛生研究所（柴田・青木ら）、神奈川県予防医学協会（木下・森・春木ら）、名古屋市大・愛知県（小林・佐野ら）、福井医大グループ（畑・中井・重松）、滋賀医大・滋賀県（小山・島田ら）、徳島大・徳島県・香川県（伊藤・黒田ら）、熊本大グループ（遠藤・中村・武田・松田ら）の11グループにより新生児濾紙血を用いて、同意の得られた検体についてパイロットスタディを実施した。平成7年12月31日までの全国パイロットスタディの実施状況を累積集計し、126,810名の新生児濾紙血がスクリーニングされた（山口・藤岡・青木らの集計）。陽性例は、0.05～2.99%の範囲にあり、再検727名（0.57%）となり、再検陽性者51名（0.04%）、再々検40名（0.03%）となったが再採血にて陽性であった数名は、生後7ヵ月時の測定にて全例正常化したため真の患児の発見はなかった。

③幼児濾紙血および血清を用いたパイロットスタディ：1～6歳児の幼児の濾紙血あるいは血清について家族の同意の得られた検体について過去10年以上実施し続けた（四宮・青木ら）。約12,000名実施し、同胞例を発見している（既に報告した）。

④本症スクリーニング時期の設定：上述のごとく、新生児期濾紙血による本症のスクリーニングのパイロットスタディを2年間実施したが、新生児期が生理的に低Cp血・低ホロCp血の存在すること、さらに肝におけるCp合成の発達の未熟性があること、ウイルソン病患者診断例の最小年齢が1歳6ヵ月児であり、本症患児の新生児期のCpに関する情報がないことなどの問題点があった。また、幼児期に発見された本症患児の新生児濾紙血をretrospectiveに検査した結果、cut off値とほぼ同値であったとの報告（大浦・多田ら）もあり、本症の新生児期が必ずしも明確な低ホロCp血を示すがどうかの疑問がある。一方、1歳を過ぎれば、生理的な低Cp血はなくなりcut off値の設定も有意義が大きくなること、また、幼児スクリーニングにて本症同胞例の発見があったこと、確定診断や治療開始時期（3～4歳）の面を考慮して、本症のスクリーニング適切な年月齢の設定が必要であろう。

(2) 胆道閉鎖症のスクリーニング

自治医大グループ（松井・佐々木ら）は、1994年8月から1995年10月までの約1年2ヵ月間に栃木県にて出生した新生児の86.4%の21,137名に、便色調カラーカードを用いたマススクリーニングを実施した。便色調カラーカードは産院にて母親に渡し、1ヵ月健診にて便色調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。本法の感度は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段階カラーカード法は、1ヵ月健診での本症患児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の良い施設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：酸性ムコ多糖の測定は、1,9-Dimethylmethylene 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で高い回収率が得られる結論を得た（成澤ら、鈴木ら）。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（祐川・折居ら）。

②パイロットスタディ：東北大・宮城県グループ（呉・白石・成澤）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（鈴木・桜庭ら）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明確な差があり、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（岩田・祐川・折居）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至らなかった。大阪大グループ（岡田・乾・塚田）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（田中・藤本・長谷川ら）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（ABO式9、抗E抗体2、抗D+E抗体1、抗D+G抗体1、抗E+c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4,2615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。過去の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%であり問題となるHDNが抗Eによるものと推定された。

(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。本疾患群のスクリーニングは、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キング対象疾患と検索項目が示された。

結論および今後の研究方針

(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歳児に本症マスキ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キ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児発見に努める。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ており今後も継続されると考えられデータの集積が行われる。③本システムを全国的に普及させるかどうか、結論を出す必要がある。

(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・効果について検討してゆかねばならない。



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



研究目的

本研究は、行政的に現在広く普及し効果を挙げているマススクリーニング(フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症、クレチン症、先天性副腎過形成および神経芽細胞腫など)に新しく加えるべき疾患を選び出し、そのスクリーニング法、実施時期などについて倫理的問題を考慮し研究することか主たる目的である。マススクリーニングされるべき対象疾患の必要かつ十分な条件は、(1)治療せず放置すれば不幸な転帰をとるかあるいは重篤な後障害を残し社会復帰が困難となる疾患であること、(2)効果的な発症予防法や有効な治療法が確立されていること、(3)確実なマススクリーニング法が確立されていること、(4)発症頻度は稀であっても、患者数がある程度存在すること(恐らく、出生人口 10 万人に 1 人程度)、(5)費用効率や費用便益がある程度考慮される必要のあること、などが含まれる。

前年度(平成 6 年度)は、ウイルソン病、胆道閉鎖症、ムコ多糖症および妊婦不規則抗体の 4 項目について研究を行った。今年度(平成 7 年度)は、前年度に加えて、有機酸代謝異常症を加えて 5 項目のスクリーニングに関する研究を進め、マススクリーニングの対象疾患となり得るか、さらに効果的に実施できるかどうかを検討した。ウイルソン病は、全国 11 施設において、新生児濾紙血(現行の先天代謝異常等新生児スクリーニング用濾紙血)を中心に約 12 万人のパイロットスタディを実施し、ほかに 3-5 歳の幼児の濾紙血・血清を用いてパイロットスタディを行った。また、基礎的検討としてキットの改良や新しいスクリーニング法を研究した。胆道閉鎖症は、便色調カラーカード法にて栃木県を中心に 1 ヶ月児を対象に約 21,000 名のパイロットスタディを実施し極めて有用であることが判明した。ムコ多糖症は、基礎的検討を行い尿濾紙を用いることが可能であること、また岐阜県を中心、に約 3 万検体のパイロットスタディを実施した。妊婦不規則抗体のスクリーニングは、前年度に引き続き、山梨県・弘前市にて調査し例数の集積を行った。今年度から新たに加わった有機酸代謝異常症についてはキャピラリー GC/MS 法について基礎的検討を行った。