

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收拾がつかなくなることが容易に考えられる。そこで本分担研究班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) プライバシー保護を重視した副腎過形成症およびクレチン症の全国調査実施
- 2) 各都道府県・政令市追跡調査委員会が全国中央追跡調査機関になしうる協力度の調査
- 3) 各都道府県・政令市の実状にあった追跡調査委員会設置の検討
- 4) フェニルケトン尿症の治療基準に関する改訂案作成
- 5) 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把握状況の調査と把握方法の検討
- 6) 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指針の見直し

- 7) メープルシロップ尿症の急性期治療法の見直し
- 8) クレチン症マス・スクリーニングのカット・オフ値に関する改訂案作成
- 9) マス・スクリーニングで発見された副腎過形成症の早期確定診断のためのネットワークづくりの検討

(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 (女子栄養大)

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)

松尾宜武 (慶応義塾大・小児科)

芳野 信 (久留米大・小児科)

(3) 研究成果および考察

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

1) プライバシー保護を重視した副腎過形成症およびクレチン症の全国調査 (青木)

本年度もプライバシー保護を重視した副腎過形成症およびクレチン症の全国調査を実施した。

調査用紙の主治医からの回収率は約50%であり、先天代謝異常症の場合に比して低かった。また、以下のような問題点が提起された。

- (1) 各検査センターに依頼して当該年度のスクリーニング発見例の報告を依頼したが、自治体の立場でのプライバシー保護の立場から応じられないと云うセンターが5施設あった。
- (2) 全国調査を実施する立場としての必要条件は、各検査センターがプライバシー保護や守秘義務の立場から情報を提供しても良いと納得できる施設であり、集めた情報を十分に分析・検討できる専門委員会が同時に設けられている必要があると考えられた。
- (3) 同様なことは、各主治医の協力を得るためにも必要な条件と考えられた。

本班員の呼びかけにより日本小児内分泌学会マス・スクリーニング委員会、日本マス・スクリーニング学会代表者および班員によるマス・スクリーニングによって発見された内分泌疾患患児等の追跡調査システムに関する合同検討会議が平成8年2月に開催されることになった。

2) 新生児スクリーニングにおける追跡調査の実態と対策について—アンケート調査の解析— (藤枝)

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こと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、追跡調査システム確立後得られた情報の提供に関しては、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低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。

3) 各都道府県・政令市の実状にあった追跡委員会の設置の検討

(1) 神奈川県追跡システムの検討－要精検児の医療機関受診状況（諏訪）

神奈川県の追跡システムを評価する目的で、マス・スクリーニング開始以後、1994年3月31日までに検査した児の追跡状況を検討した。

対象は、検査施行の全例で、代謝疾患(1992年10月までは5疾患、以後4疾患)1,319,564、先天性甲状腺機能低下症(HT)1,102,316、副腎過形成症(CAH)602,298件であった。初回検査で重要精査となったのは、代謝64、HT628、CAH43件で、要再採血は、それぞれ6,796(0.51%)、9,480(0.86%)、及び746(0.12%)件であった。要再採血17,022件中、実際に採血されたのは16,578(97.4%)で、そのうち要精査となったのは、代謝466、HT1,743、CAH56件であった。初回要精査と合わせると、総要精査数は、3,000件(代謝530、HT2,371、CAH99)であった。このうち、病院を受診したのは、2,994(99.8%)で、未受診は、HTの6例であった。病院受診件数のうち、追跡調査個票に回答のあったのは、2,961件(98.9%)(未回答33件)であった。

以上より、要精査児中、追跡状況が把握されたのは、2,961/3,000(98.7%)の高率となり、本システムが有効に稼働していたことがわかったが、少数とは言え未受診児や追跡調査未回答例のあったことは、今後の検討課題と考えられた。

(2) 静岡における追跡調査システム確立のための予備調査（五十嵐）

静岡県における新生児マス・スクリーニングで発見された患児の経過、予後追跡のシステムを確立するための予備調査として、平成元年より静岡県で発見された先天性副腎過形成症(21-hydroxylase欠損症)患児の治療機関に対しアンケート調査を行った。

9施設11名の医師全員から回答を得た。追跡調査に関しては診療支援システムを作った場合10名が利用すると回答し、システム作りに反対はなかった。また患児情報の収集については、プライバシーの保護および迅速なフィードバックを条件に全員が賛成であった。

4) フェニルケトン尿症(PKU)の長期管理－蛋白摂取量を中心に－（大和田）

PKUの治療において厳格な食事療法が必要であるが、蛋白摂取不足が持続するとフェニルアラニン(Phe)摂取制限を厳しくしても高フェニルアラニン血症が惹起される。しかし、わが国ではPKUの蛋白摂取量について指針は示されていない。そこで、早期発見されたPKU35例の蛋白摂取量と血中Phe値、身体発育、知能発達との関連を検討した。

大部分の症例の血中Phe値はPKU改定治療指針の年齢別血中Phe維持範囲に保たれており、蛋白摂取量(その大部分はPhe除去アミノ酸由来)は乳児2.0g/kg、幼児1.5~2.0g/kg、学童1.0~1.2g/kgを保っていた。この摂取量は、日本人蛋白所要量に比べ明らかに低かったが、欧米の蛋白摂取勧告値は十分に満足しており、身体発育は全例正常で、コントロール不良の1例を除き全例で正常な知能発達を保っていた。したがって、PKUの治療においては上記の蛋白摂取量を保つことが必要と考えられる。

5) マターナルPKU危険群の追跡状況に関する調査 (島田)

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、すなわちマターナルPKU危険群がどの程度把握されているかアンケート調査した。

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、早急な対策が必要であると考えられた。

6) ホモシスチン尿症の暫定治療指針の見直し (黒田)

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指針に従ってビタミン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カ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、有効な最少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務める。

また、次のようなベタイン療法を提案した。

診断確定後、まず低メチオニン食事療法を開始し、必要なら生後6カ月以後に保護者の同意をえて、ベタイン療法を併用する。ベタインの投与量は50mg/kg/日から400mg/kg/日まで徐々に増加させ、血中遊離型ホモシスチン値0.2mg/dl以下、および血中メチオニン20mg/dl以下を維持しうる最少量を定め継続投与する。可能ならメチオニンの摂取制限を緩和する。また、定期的に肝機能等を観察しながら治療を続ける。

7) メーブルシロップ尿症(MSUD)の急性期の管理 (芳野)

MSUDの急性期治療については確立されたものがない。そこで、42名のMSUD患者のケトアシドーシス(以下”急性”と表記)発作時の管理につきアンケート調査を行い情報がえられた14名(男児3、女児11、調査時年齢1カ月~17歳6カ月)の患児につき、分析した。

その結果、病型分類では古典型3、間歇型5、中間型5、B1反応型1であった。発達遅滞その他の神経症状のある患児は5例であった。情報が得られた合計24回の急性発作(新生児期、乳幼児期以降の両者の合計)につき治療法を分析したところ、輸液24、高張ブドウ糖輸液7、ビタミンB1大量投与2、交換輸血2、腹膜灌流4、高カロリー中心静脈栄養1例であった。治療法と急性発作前後でのDQの変化

との関係を見ると、輸液のみ(2症例3発作, 症例2: 100→100; 症例2: 100→100, 症例3: 102→95), 腹膜灌流+高張ブドウ糖輸液(1症例1発作, 症例11: 115→92→104), 腹膜灌流+中心静脈栄養(1症例1発作, 症例13: 70→80)であった。今回の調査では、比較的軽症の病型が多かったことと、輸液以外の治療を行った症例がすくなかったことから、各々の治療法の効果の評価はできなかったが、将来的には前方視的計画に則った各治療法の有効性評価を行う必要がある。

8) クレチン症マス・スクリーニング即精検基準値の再評価—各検査施設に対するアンケート集計結果について— (新美)

マス・スクリーニングでTSH高値が発見され、即精検をすすめるカット・オフ値が高すぎると再採血に回る症例が多くなり、精検初診日齢、ひいては診断、治療開始が遅れる。この即精検値は、各検査機関で統一されていないので全国的な見直しが必要である。そこで即精検値勧告案作成の基礎的データとするため、平成5年度のクレチン症マス・スクリーニング成績の全国調査を行った。

各検査施設に対し、即精検TSH値(濾紙, $\mu\text{U/ml}$ 全血)および初回採血TSH値により分類した即精検数、再採血数、再採血後精検数、クレチン症例数を調査した。即精検および再採血となった件数と、その中のクレチン症例数は、初回TSH30以上では287件中126件(43.9%), TSH30未満では12,198件中95件(0.8%)であった。即精検TSHが35以上の28施設において、初回TSH30以上で再採血となった症例は71例、うち40例が精検となっており、この28施設の即精検TSHを30に引き下げたと仮定すると精検数(即精検数+再採血後精検数)の増加は31例(1施設あたり1.1例)となることが判明した。即精検TSHを30に設定しても患者、精検機関に対する負担増は少なく、効率良くスクリーニングできることが示唆された。

9) クレチン症マス・スクリーニング全国調査(平成6年度)成績からの解析 (猪股)

マス・スクリーニング(MS)で発見されたクレチン症の全国調査においてクレチン症およびその周辺疾患の診断名の統一を計るために診断名の定義を定めた。そこでクレチン症および周辺疾患の全国調査成績についてその診断名の妥当性を検討した。また、マス・スクリーニング開始後に変更されたクレチン症の治療法の普及状況等についても検討した。

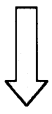
総合母子保健センターで実施した、1994年度出生のMSで発見されたクレチン症および周辺疾患の全国調査成績を解析した。クレチン症164例、クレチン症疑い19例、一過性甲状腺機能低下症49例、乳児一過性高TSH血症161例が報告、集計された。乳児一過性高TSH血症と報告されたうちの59例は他診断名が妥当ではないかと思われた。次回からの全国調査時には本症の診断基準を徹底する必要があると思われた。MS陽性者の精査初診日齢は平均23日齢で、クレチン症例は平均20.2日齢であった。7年前の調査結果とほぼ同じ日齢であり、この辺が限界かと思われる。合併疾患としては、以前の調査と同様に、ダウン症、先天性心疾患が多かった。初期治療量が約 $10\mu\text{g/kg/日}$ 以上の症例が66%あり、7年前の20%という成績よりも向上した。しかし、まだ不十分な例もあり改善の余地もある。

10) 新生児21-hydroxylase(21-OHD)欠損症のGCMS-SIM法による確定診断 (松尾)

21-OHDスクリーニング陽性者の事後処理方式は確立されていない。そこで、副腎過形成症マス・スクリーニングで発見された症例1(在胎39週女子, 塩喪失型, 血清17-OHP 300ng/ml), 症例2(在胎25週男子, 低Na血症, 血清17-OHP 300ng/ml), 症例3(在胎39週女子, 無症状, 血清17-OHP 9.2 ng/ml)を対象に、GCMS-SIM法(HP5890A/HP5971A, methoxym-trimethylsilyl誘導化)を用いた尿ステロイドプロファイル分析(spot尿試料5ml)の有用性を検討した。

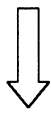
尿中pregnanetriolone(Pt1)排泄量: 症例1, 2, 3(2カ月), 3(6カ月); 13.2, 0.05, 5.8, 5.6mg/g CRTNN。尿中pregnanetriol(Pt)排泄量: 1, 2, 3(2カ月), 3(6カ月); 5.5, 3.8, 3.1, 8.6mg/g

CRTNN。症例3の身長SDS：4カ月 +1.76, 6カ月 +1.69。PtlはPTに比し21-OHDのマーカ―として優れていることが再確認された。無症状～軽症例は生後6カ月まで無治療で経過観察し、Ptl持続高値を確認することが事後処理方式として有用と思われる。



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のが容易に考えられる。そこで本分担研究班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) プライバシー保護を重視した副腎過形成症およびクレチン症の全国調査実施
- 2) 各都道府県・政令市追跡調査委員会が全国中央追跡調査機関になしうる協力度の調査
- 3) 各都道府県・政令市の実状にあった追跡調査委員会設置の検討
- 4) フェニルケトン尿症の治療基準に関する改訂案作成
- 5) 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把握状況の調査と把握方法の検討
- 6) マス・スクリーニングで発見されたホモシチン尿症の暫定的治療指針の見直し
- 7) メーブルシロップ尿症の急性期治療法の見直し
- 8) クレチン症マス・スクリーニングのカット・オフ値に関する改訂案作成
- 9) マス・スクリーニングで発見された副腎過形成症の早期確定診断のためのネットワーク

づくりの検討