

効果的なマススクリーニングの施策に関する研究

—平成8年度・総括研究報告書—

主任研究者 青木 継 稔

I. はじめに

わが国における先天代謝異常症・内分泌疾患等マススクリーニングは、世界を先導し、その実績は先進諸国からも称賛され極めて高い評価を得ている。わが国において行政的な事業として全国実施されたのは、1977（昭和52）年であり、満20周年を迎えた。最初は、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5疾患に対し、新生児濾紙血を用いて開始された。1979（昭和54）年には、クレチン症が加わり、1989（昭和64・平成元）年には、先天性副腎過形成症（CAH）も加わり、先天代謝異常症・内分泌疾患マススクリーニング事業は、対象7疾患となった。しかし、ヒスチジン血症については、わが国における発症頻度が極めて高いことが判明したが、その後の追跡調査結果によりほとんどの症例が無治療にて正常に発育・発達するという結論にて、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。

さらに、1984（昭和59）年には、6ヵ月児の尿濾紙を用いて神経芽腫（NB）マススクリーニングが開始されている。

厚生省主導にて各都道府県単位で実施されている現行の新生児マススクリーニング対象6疾患および6ヵ月児尿濾紙NBマススクリーニングは、時代の変遷とともに色々な変化や新しい発見等を招来しつつ発展と有益な効果および極めて高い受診率などの実績を挙げてきた。

本研究班は、上述の現行マススクリーニングが円滑かつ効果・効率よく実施されることおよびさらなる発展のために、(1) 発見された患児の長期に亘る追跡調査を実施し、診断法や治療基準の見直しやフィードバックを行うことが重要であるという観点から、そのシステムを確立することや現状における追跡調査成績の分析からの問題点や評価をすること等を継続して実施すること、(2) 各検査機関において、適確でかつ極めて高度な精度を維持・向上させるための精度管理を実施することの重要性を鑑み、わが国の精度管理の実施とあり方を絶やまなく継続して検討すること、(3) マスクリーニングの評価という観点から、疫学調査等を実施しテクノロジー・アセスメント手法などによりマススクリーニングの対費用効果・費用便益など評価を行う必要があること、(4) 倫理面における配慮および患児やその家族のプライバシーの保護などを検討すること、(5) マスクリーニング導入の新しい対象疾患に対する有用な検査・スクリーニング法の開発やパイロットスタディの実施、対費用効果・費用便益、スクリーニングから確定診断・治療開始基準などについて検討すること、(6) 現行マススクリーニング対象疾患の一次スクリーニングから二次スクリーニング・確定診断などの見直し・とくに遺伝子診断の検討とスクリーニングへの応用などを検討すること、などを研究のテーマに入れ、それぞれの専門家を加えて検討した。今年度から新しい研究主課題名は、「効果的なマススクリーニングの施策に関する研究」となり新たなスタートとなった。分担研究課題および分担研究者は以下の通りである。

II. 分担研究課題名と分担研究者の構成

- | | |
|---|----------------|
| (1) 現行マスキリーニング対象疾患の追跡調査及び治療基準の改定に関する研究 | 黒田泰弘 (徳島大学医学部) |
| (2) マスキリーニングの継続的精度管理に関する研究 | 松浦信夫 (北里大学医学部) |
| (3) 効果的なマスキリーニング対象疾患に関する研究 | 久繁哲徳 (徳島大学医学部) |
| (4) マスキリーニング対象疾患の一次スクリーニングから二次スクリーニングの在り方に関する研究 | 青木継稔 (東邦大学医学部) |

上記各分担研究班の平成8年度の研究の概要、主な研究成果、今後の研究課題および要望についての要点を以下のごとくまとめて記載した。4つの分担研究相互の有機的な連携や関連性について分担研究者会議や相互連絡および当研究班の全体班会議(平成9年2月8日(土):1997)を開催し討議を行った。

III. 各分担研究班の概要と主な研究成果

1. 現行マスキリーニング対象疾患の追跡調査及び治療基準の改定に関する研究

- 1) 継続的かつ全国規模の追跡調査システムを構築するための基礎データをアンケート調査により収集した。また、新生児マス・スクリーニングの評価に必要な追跡調査項目(案)を設定した(猪股、藤枝、黒田)。
- 2) 現在でも治療効果が著明でないマス・スクリーニングで発見されたメープルシロップ尿症の急性期の管理基準を作成した。また、クレチン症の治療開始時期がおくれないようにクレチン症マス・スクリーニングの精査時における治療開始基準案を作成した(芳野、諏訪、新美)。
- 3) 先天性副腎過形成症マス・スクリーニングで発見された無症状陽性者の事後処理方式をGCMS-SIM法による尿ステロイド分析により確立した。また、フェニルケトン尿症の発見漏れを防ぐために昭和52年に設定されたカットオフ値を見直し、血中フェニルアラニン3mg/dlが望ましいと結論した(松尾、青木)。
- 4) マターナルPKUの予防対策を検討し、その実施計画を立てた(大和田、大矢)。

2. マスキリーニングの継続的精度管理に関する研究

1) 先天性副腎過形成症、クレチン症、先天性代謝異常症の外部精度管理

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3-4ヶ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、17 α -OHP、代謝異常症による検討も行った。

2) 先天性副腎過形成症、クレチン症スクリーニング、先天性代謝異常症の内部精度管理

① 先天性代謝異常症(フェニルケトン尿症、ホモシスチン尿症、メープルシロップ尿症)の内部精度管理。

本症スクリーニングはガスリー法と酵素法がある。内部精度管理マニュアルを作成するために、全国の実態調査を行った。内部精度管理検体の種類、検体の置き方、検体濃度及びその再現性、について調査した。何れも、各検査施設間で大きなばらつきがあり、今後統一した、管理の徹底が必要である。

② ガラクトース血症の内部精度管理

ポトイラー法はガラクトース血症I型のスクリーニング法として簡便、迅速で優れた方法である。しかし、肉眼による主観的な定性検査であり、また酵素活性が経日的に劣化する欠点がある。これを改良し、蛍光マイクロプレートによる、半定量化の試みが行われた。

③ クレチン症、先天性副腎過形成症の内部精度管理

昨年作成された内部精度管理マニュアルが遵守されているかの検証が行われた。これに合わせ、血液濾紙検体採取など「検査前の精度管理-検体管理」について検討された。未熟児の採血、血液の濾紙への塗布、乾燥法など、一番基礎的な管理が不十分であることが分かり、新たな対応策が必要である。

また、内部精度管理をパソコンによるデータ処理と結果のグラフィック化を図り、効果的な精度管理システムの構築が検討され、ELISA法を用いる検査は、効率化が可能である。

3) マスクリーニング全体の精度管理の現状

① クレチン症

昨年度、地域全体の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、治療基準が作成された。その妥当性についての検討の一つとして、即精検の基準の妥当性が検討された。新基準では即精検基準を30uU/ml(全血)とした。従来、千葉県で用いられていた15uU/mlとの比較をするため、初回TSH10uU/ml-30uU/ml未満の症例108例を対象として検討した。この結果、再採血に回る一部の症例の中には、初回既にF-T4低値の症例があり、その地域の専門医の状況などを考慮し、柔軟に対応すべきと結論した。

現在、初回検体からF-T4、TSHスクリーニングを行っている施設は全国で4箇所再採血検査では11箇所有り、中枢性クレチン症の発見頻度は1/31,000-1/191,000であり、原発性よりは頻度は低いが、先天性代謝異常症よりは高いことが明らかにされた。

② 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。昨年、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、3.5ng/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、新しい陽性基準値の妥当性を検討する必要がある。

先天性副腎過形成症(21-OHD)患児19例、疑陽性者65例における、17 α -OHP, 21-DOF, T, Δ -4-A, ACTH, Cortisol, 17-KS, 17-KGS-2分画、PT-3-G/Cre比の9項目について、その鑑別診断のための感度、特異性を検討した。診断的特異性を検討した。診断的特異性は17 α -OHP, 21-DOF, PT-3-G/Cre比、 Δ -4-A, ACTHの順、感度は17 α -OHP、21-DOF、 Δ -4-A、PT-3-G/Cre比、女児ではTの順であった。比較的容易に測定できる17-KS, Cortisol, 男児のTについては慎重さが必要である。

3. 効果的なマスクリーニング対象疾患に関する研究

1) スクリーニングの実施条件と倫理的条件の評価枠組み

スクリーニングの実施条件を決定することは、保健医療においても最も困難な問題の一つである。スクリーニング受診者の大多数は、スクリーニングから利益を得ることができないにも関わらず、不便、不安、個人的費用、危険を負担しなくてはならない。現在までの指針の中でも、Wilson JMGとJunger Gの指針および米国予防医学特別委員会の評価方法が最も系統的で明確な評価基準を設定している。今回は、これらの内容から、スクリーニングの実施条件の評価枠組みを設定した。第1段階は疾患の負担の評価、第2段階はスクリーニング検査の有効性の評価、第3段階はスクリーニングの効果評価、第4段階は総合的な判断であり、スクリーニングの危険と利益との総合評価と、さらに費用の問題を追加して評価を行う経済的評価である。

一方、スクリーニングの倫理的条件は、一般的な医療と同様なインフォームド・コンセントが適用される。十分な説明として、スクリーニングの内容とともに、危険と利益について情報を提供することが条件となり、スクリーニングの意義と内容、検査の安全性、有効性、偽陽性と偽陰性の不利益、早期発見と早期治療の有効性について、受診者が理解できるように説明することが求められる。また、スクリーニング受診者のプライバシーの保

護および医療機関の守秘義務についても、一般的な医療と同様に十分な保証が求められる。

2)スクリーニング実施に際しての生命倫理的問題

新生児スクリーニングのインフォームド・コンセントに関する専門家を対象とした調査により、情報提供が必要とする項目として、スクリーニングの意義、内容、安全性、危険と利益などは、いずれも90%を越えていた。また、こうした情報の提供について、望ましく実際に可能な方法としては、いずれも文書による確認が最も多く、口頭での確認がそれに次いでいた。また、受診の同意の方法については、文書による同意が最も多く、口頭での同意がそれに次いでいた。

新生児スクリーニングの法的義務付けについては、法的な義務付けをせず希望者のみとする者が70%と最も多く、例外を除く全員の受診の義務付けが必要とするものが14%とそれに次いでいた。一方、現在実施されている新生児スクリーニング受診の法的義務付けについても、同様な結果が認められた。

スクリーニングの検査検体の目的外利用の取扱については、社会的に意義のある研究について利用する場合は、スクリーニング実施時に同意を得る、あるいは第三者機関による可否の判断によるとする者がいずれも40%を越えていた。それに対して、目的外利用を不可とするものが14%認められた。

3)個別スクリーニングの実施条件

個別スクリーニングの専門家を対象とした調査により、ムコ多糖症を始めとし全てのプログラムで検査有効性の必要条件のモードは、感度95-100%、特異度95-100%と指摘されていた。それに対して現在の水準は、感度では、ウイルソン病（新生児）の80-84%から、有機酸代謝異常症の95-100%までバラツキが認められ、その多くは必要条件を下回っていた。また特異度では、有機酸代謝異常症の90-94%を除き、いずれも95-100%と考えられていた。

また、効果の現状は、ウイルソン病を除き、早期発見・早期治療ができ効果が認められると指摘し、その割合は、有機酸代謝異常症で最も高く93%に及んでいた。また、その根拠としては、胆道閉鎖症と有機酸代謝異常症では追跡研究が挙げられており、ウイルソン病、とムコ多糖症では症例研究が挙げられていた。今後の課題としては、効果を評価するために、全ての疾患で追跡調査を実施すべきことが指摘されていた。

これらの専門家間で想定されている実施条件については、検査有効性およびスクリーニング効果についてはほぼ一致しており、実施条件の評価基準とも良く対応しているものと考えられる。しかしながら、現在の水準については、ほとんどの項目で、過去に実施された批判的吟味の結果と比較して、過大評価されている傾向が認められる。したがって、今後、両者の間のズレを検討するとともに、実施に向けての課題をより明確に設定することが必要と考えられる。

4. マスクリーニング対象疾患の一次スクリーニングから二次スクリーニングの在り方に関する研究

1)現行マスクリーニング対象疾患の二次スクリーニング及び迅速な確定診断について

①フェニルケトン尿症(PKU):古典型PKUは、現状の一次スクリーニングから直接精検・治療機関における二次スクリーニング・確定診断までの期間、治療開始時期はおおむね良好である(大和田ら)。しかし、一次スクリーニングにより、血中フェニルアラニン値(phe)が上昇する疾患には、PKUのほかに高phe血症やテトラヒドロピオプテリン(BH₄)代謝異常症などが含まれるため、簡便かつ迅速な二次スクリーニング法や確定診断法が必要である。遺伝子解析(phe水酸化酵素遺伝子)による方法が検討された(成澤ら)。

2)新しい対象疾患の一次及び二次スクリーニングは、どのようにすべきか。

①ウイルソン病：基礎的検討は、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たELISA 法によるスクリーニング用キットの安定性や有用性が検討され、使用可能と安定供給も可能と結論した(池田、冷牟田、青木ら)。尿Cp測定によるスクリーニングは、3施設(東京都予防医学協会、神奈川県予防医学協会、東邦大グループ)で検討され、神奈川県(春木ら)で1例(幼児)が発見された。ウイルソン病患者の尿Cpは全例に検出されないか、極めて微量であり、有用であるとの結論が得られた。

血液濾紙・血液を用いてCp測定するスクリーニングは、新生児期および6ヵ月～6歳の2時期を設定して全国9施設で実施した(北大、秋田大、東北大、東京都予防医学協会、東邦大、神奈川県予防医学協会、名市大、徳島大、福井医大、熊本大の各グループ)。採血協力病院や検査機関や行政機関との話し合いから始め、さらに家族への説明と同意のためのパンフレット、ポスターなどの作成を行った。新生児期の患者発見はなかったが、6ヵ月～6歳児では、約3万名のパイロットスタディ成績が集まり、8ヵ月乳児例(家族検索にて同胞1名も)および3歳児例の発見があった。二次スクリーニング・確定診断と治療開始時期は、尿中銅測定、肝銅含量測定、遺伝子解析と発見年齢による組み合わせが検討された(清水、青木ら)。治療開始時期は3歳でよいと結論し、一次スクリーニングが3歳を中心がよいと推定した(青木ら)。

②ムコ多糖症：岐阜県では、6ヵ月乳児尿にて、現在まで54,929名のパイロットスタディを実施(DMB法)し、要再検率1.8%であったが患児の発見に至っていない。二次スクリーニングは、次元電気泳動法、CPC/ウロン酸法を行うとよいとした(祐川、折居ら)。大阪市大グループ(田中ら)は、尿濾紙によるDMB法呈色反応を用いて1ヵ月乳児にパイロットスタディを実施した。

③胆道閉鎖症：便色調カラーカードによる親による1ヵ月健診時判定記入提出法は、栃木県にて実施され、2年間に33,966名(全出生数の87.3%)が受診し、感度83.3%(5/6例)、特異度99.9%であった(松井ら)。患児6例すべて60日以内に手術され、すべて黄疸の消失をみた。

④有機酸代謝異常：GC/MS尿分析によるスクリーニングの基礎的検討およびパイロットスタディが実施された(島根医大、金沢医大、福井医大、久留米の4グループ)。約5,000例のパイロットスタディが実施され、1例のメチルマロン酸尿症が発見されている。新生児期にてパイロットスタディが実施されているが、採尿時期、対象疾患の選定、ハイリスクグループのスクリーニングなどの検討が必要である。

3. 遺伝性疾患に対する遺伝子診断のスクリーニングへの応用

①PKUと近縁疾患：二次スクリーニングや確定診断法として、phe水酸化酵素遺伝子を検出する方法が検討された(成澤ら)。

②ウイルソン病遺伝子診断：二次スクリーニングあるいは確定診断に有用であると結論した。

③遺伝性β-ガラクトシダーゼ欠損症の遺伝子スクリーニング：β-ガラクトシダーゼ遺伝子異常は、GM₂-ガングリオシドーシス・モルキオB病であり、ゲノムレベルにおけるスクリーニング方法の確立を検討し始めた(難波、鈴木義之ら)。

④糖原病Ia型のDNA診断と遺伝子スクリーニング：日本人糖原病Ia型の20症例のG-6-Pase遺伝子解析を行い、g727t変異17例、g727tとR170Xのヘテロ接合体2例、g727tとG122Dのヘテロ接合体1例の遺伝子変異が同定された。以上の40アリル中37アリル(93%)がg727t変異を有することが確認された。糖原病Ia型の遺伝子スクリーニングと遺伝子診断は、g727tというホット部位を用いて可能であると結論した(岡田ら)。

4. 神経芽細胞腫スクリーニングの効果と効率に関する再評価について

神経芽腫のマススクリーニングが全国規模で行なわれ、10年間に約1,000例の症例が治療された。この結果、

1歳未満の発見例が3～6倍に増加した。これらの症例の約25%が病期Ⅲ、Ⅳの進行例でありマスの効果が期待されるが、残りの75%は不必要な治療が行われている可能性が高い。神経芽腫マスの再評価に当たっては、全国的な疫学調査を行ない、1～4歳の進行例および死亡例の減少を明らかにする必要がある。自然退縮例も含めており、無治療経過観察例を設け、評価を行なう必要がある。マス施行の時期を後にずらすことにより、発見例が減少する可能性もある。今後神経芽腫マスの再評価を、疫学的研究を中心に多角的に行ない、最適実施法を考案する予定である（月本、澤田、武田、山本、西平、金子、林、石本、菊池ら）。

IV. 今後の研究方針および要望

今年度研究期間中に、分担研究者・研究協力者・班友および色々な専門家などから寄せられた種々の意見を含めて、今後の研究方針および展望について以下に記載した。

1. 現行マスクリーニング対象疾患の追跡調査及び治療基準の改定に関する研究

- 1) 各自治体の追跡調査機関で収集された追跡調査結果を中央追跡調査機関でまとめる方式で継続的かつ全国規模の追跡調査システムが構築された場合のシステム運営方法の実際、統一調査票の作成等を研究する。
- 2) 改訂されたメープルシロップ尿症およびクレチン症の治療・管理基準の有用性を追跡調査によって評価するとともに先天性副腎過形成症など他の新生児マス・スクリーニング対象疾患の治療・管理基準を見直す。
- 3) 先天性副腎過形成症マス・スクリーニングで発見された無症状陽性者の事後処理方式としての尿ステロイドプロフィール分析の有用性を多数例について確認する。また、フェニルケトン尿症以外の先天代謝異常症のマス・スクリーニングのカットオフ値を見直す。
- 4) マターナルPKU のハイリスク女性へのアクセス方法を全国レベルで検討する。

2. マスクリーニングの継続的精度管理に関する研究

1) 外部精度管理

17-OHP、先天性代謝異常症スクリーニング用の全国標準検体も作成され、従来通り、東京医学総合研究所に於いて外部精度管理を行う。合成TSH が安定して供給されるようになれば、これへの切り替えについて検討する。

2) 内部精度管理

- a. 先天性代謝異常スクリーニングのガスリー法、酵素法による内部精度管理マニュアルの作成を進める。
- 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、実施を進める。
- c. 神経芽細胞腫の検体、濾紙を全国的に統一する。外部、内部精度管理が軌道に乗り始めた所なので、出来たら平成9年度から再開する。

3. 効果的なマスクリーニング対象疾患に関する研究

新生児マス・スクリーニングの実施条件および倫理的条件については国際的基準は確立しておらず、社会文化的状況に依存する内容も含まれているため、今後さらに以下のような課題について検討が必要と考えられた。

- 1) わが国における実施条件と倫理的条件について、さらに広範囲な研究者とともに、受診者、政策決定者を対象とした、より詳細で多角的な検討を実施する。
- 2) 実施条件と倫理条件に関して、わが国の特徴と問題点を検討するために、諸外国の研究者を対象とした調査を実施し、国際的な共通性と違いを明らかにする。
- 3) わが国における現在の実施条件について合意を形成するために、合意形成会議を開催しガイドラインを設定す

る。
4)スクリーニングの実施条件・倫理的条件には、危険と利益の総合的評価が極めて重要な構成要素となるため、危険と利益を広範囲に把握し評価する。

4. マスクリーニング対象疾患の一次スクリーニングから二次スクリーニングの在り方に関する研究

1)現行マスクリーニング対象疾患の二次スクリーニング及び迅速な確定診断

PKUのほか、MSUD、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症、クレチン症、副腎過形成症の現行マスクリーニング対象疾患の二次スクリーニング及び確定診断を迅速に行い、より早い治療開始、過剰診断による過剰治療を避けることを目的とし、専門家による数次の会議により検討し可能であればマニュアルの作成を考慮する。

2)新しい対象疾患の一次スクリーニング及び二次スクリーニング

①ウイルソン病スクリーニング：i.スクリーニング時期は、1～6歳とする。ii.尿Cp測定による方法、濾紙血・血液を用いる方法を併行して全国9～10施設にてパイロットスタディを実施し患者発見を行う。iii.基礎的検討として、Cpのcut off値の設定を検討する、iv.協力機関との連携、検査機関との連携、家族への説明と同意などシステムを構築する、iv.二次スクリーニング・確定診断法および治療開始時期・治療指針を設定する、などを行う。

②ムコ多糖症スクリーニング：i.採尿時期を再検討する、ii.パイロットスタディを実施し患者の発見に努める。iii.二次スクリーニング法・確定診断法および治療法について検討する。

③胆道閉鎖症スクリーニング：i.栃木県以外の2・3の都道府県でパイロットスタディを行う、ii.二次スクリーニング・確定診断から治療へのネットワークモデルを策定する。

④有機酸代謝異常症スクリーニング：i.採尿時期を新生児期、1ヵ月児など定めてパイロットスタディを実施し、患児の発見に努める。ii.採尿から一次スクリーニング・二次スクリーニング・確定診断および治療へのシステムを策定する。

3)遺伝子診断のスクリーニングへの応用

①PKUの二次および確定診断のための遺伝子診断法について引き続き検討する。

②ウイルソン病遺伝子診断は二次スクリーニング・確定診断への応用を引き続き検討する。

③遺伝子β-ガラクトシダーゼ欠損症の遺伝子スクリーニングの可能性を引き続き検討する。

④糖尿病Ia型のDNA診断と遺伝子スクリーニングについて、ハイリスクグループを対象にスクリーニングを行う。さらに、症例の蓄積による遺伝子変異を検討する。

4)神経芽細胞腫スクリーニングの再評価

①研究協力者・班友と疫学専門家によるretro-or pro-spectiveな全国疫学調査を実施する。

②スクリーニング陽性例に対して、二次スクリーニング・確定診断システムを決定し、さらに、治療するか、自然経過をどのように観察するかの基準を設定して、各医療機関で同じプロトコルにて実施・評価をするように計画する。

③以上の成績に基づいて、再評価を行い、実施時期・実施方法などについて検討する。

5. その他

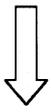
1)わが国マスクリーニング実施20周年を迎えて、スクリーニングについての小冊子（マニュアルまたはPR用の）作成（案）

日本マスクリーニング学会、日本先天代謝異常学会、日本小児内分泌学会等と協力してマニュアルの作成を実施したい。

1977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隔日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製作することがよい。

謝辞：平成8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北井暁子課長、富澤一郎課長補佐、前田光哉主査のほか諸先生、諸技官および事務官の方々に厚く御礼申し上げます。



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 8 年度厚生省心身障害研究

「効果的なマスキリングの施策に関する研究」

効果的なマスキリングの施策に関する研究

一平成 8 年度・総括研究報告書一

主任研究者 青 木 継 稔

1. は じ め に

わが国における先天代謝異常症・内分泌疾患等マスキリングは、世界を先導し、その実績は先進諸国からも称賛され極めて高い評価を得ている。わが国において行政的な事業として全国実施されたのは、1977 (昭和 52) 年であり、満 20 周年を迎えた。最初は、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 5 疾患に対し、新生児濾紙血を用いて開始された。1979 (昭和 54) 年には、クレチン症が加わり、1989 (昭和 64・平成元) 年には、先天性副腎過形成症(CAH)も加わり、先天代謝異常症・内分泌疾患マスキリング事業は、対象 7 疾患となった。しかし、ヒスチジン血症については、わが国における発症頻度が極めて高いことが判明したが、その後の追跡調査結果によりほとんどの症例が無治療にて正常に発育・発達するという結論にて、1992 (平成 4) 年に、新生児マスキリング対象疾患から除外された。

さらに、1984 (昭和 59) 年には、6 ヶ月児の尿濾紙を用いて神経芽腫(NB)マスキリングが開始されている。

厚生省主導にて各都道府県単位で実施されている現行の新生児マスキリング対象 6 疾患および 6 ヶ月児尿濾紙 NB マスキリングは、時代の変遷とともに色々な変化や新しい発見等を招来しつつ発展と有益な効果および極めて高い受診率などの実績を挙げてきた。

本研究班は、上述の現行マスキリングが円滑かつ効果・効率よく実施されることおよびさらなる発展のために、(1)発見された患児の長期に亘る追跡調査を実施し、診断法や治療基準の見直しやフィードバックを行うことが重要であるという観点から、そのシステムを確立することや現状における追跡調査成績の分析からの問題点や評価をすること等を継続して実施すること、(2)各検査機関において、適確でかつ極めて高度な精度を維持・向上させるための精度管理を実施することの重要性を鑑み、わが国の精度管理の実施とあり方を絶やまなく継続して検討すること、(3)マスキリングの評価という観点から、疫学調査等を実施しテクノロジー・アセスメント手法などによりマスキリングの対費用効果・費用便益など評価を行う必要があること、(4)倫理面における配慮および患児やその家族のプライバシーの保護などを検討すること、(5)マスキリング導

入の新しい対象疾患に対する有用な検査・スクリーニング法の開発やパイロットスタディの実施、対費用効果・費用便益、スクリーニングから確定診断・治療開始基準などについて検討すること、(6)現行マススクリーニング対象疾患の一次スクリーニングから二次スクリーニング・確定診断などの見直し・とくに遺伝子診断の検討とスクリーニングへの応用などを検討すること、などを研究のテーマに入れ、それぞれの専門家を加えて検討した。今年度から新しい研究主課題名は、「効果的なマススクリーニングの施策に関する研究」となり新たなスタートとなった。分担研究課題および分担研究者は以下の通りである。

分担研究課題名と分担研究者の構成

(1) 現行マススクリーニング対象疾患の追跡調査及び治療基準の改定に関する研究
黒田泰弘（徳島大学医学部）

(2) マススクリーニングの継続的精度管理に関する研究
松浦信夫（北里大学医学部）

(3) 効果的なマススクリーニング対象疾患に関する研究
久繁哲徳（徳島大学医学部）

(4) マススクリーニング対象疾患の一次スクリーニングから二次スクリーニングの在り方に関する研究
青木継稔（東邦大学医学部）

上記各分担研究班の平成 8 年度の研究の概要、主な研究成果、今後の研究課題および要望についての要点を以下のごとくまとめて記載した。4 つの分担研究相互の有機的な連携や関連性について分担研究者会議や相互連絡および当研究班の全体班会議(平成 9 年 2 月 8 日(土) :1997)を開催し討議を行った。

各分担研究班の概要と主な研究成果

1. 現行マススクリーニング対象疾患の追跡調査及び治療基準の改定に関する研究

1) 継続的かつ全国規模の追跡調査システムを構築するための基礎データをアンケート調査により収集した。また、新生児マス・スクリーニングの評価に必要な追跡調査項目(案)を設定した(猪股、藤枝、黒田)。

2) 現在でも治療効果が著明でないマス・スクリーニングで発見されたメープルシロップ尿症の急性期の管理基準を作成した。また、クレチン症の治療開始時期がおくれないようにクレチン症マス・スクリーニングの精査時における治療開始基準案を作成した(芳野、諏訪、新美)。

3) 先天性副腎過形成症マス・スクリーニングで発見された無症状陽性者の事後処理方式を GCMS-SIM 法による尿ステロイド分析により確立した。また、フェニルケトン尿症の発見漏れを防ぐために昭和 52 年に設定されたカットオフ値を見直し、血中フェニルアラニン 31mg/dl が望ましいと結論した(松尾、青木)。

4) マターナル PKU の予防対策を検討し、その実施計画を立てた(大和田、大矢)。

2. マススクリーニングの継続的精度管理に関する研究

1) 先天性副腎過形成症、クレチン症、先天性代謝異常症の外部精度管理

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3-4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、

17a-OHP、代謝異常症による検討も行った。

2) 先天性副腎過形成症、クレチン症スクリーニング、先天性代謝異常症の内部精度管理

(1) 先天性代謝異常症(フェニルケトン尿症、ホモシスチン尿症、メープルシロップ尿症)の内部精度管理。

本症スクリーニングはガスリー法と酵素法がある。内部精度管理マニュアルを作成するために、全国の実態調査を行った。内部精度管理検体の種類、検体の置き方、検体濃度及びその再現性、について調査した。何れも、各検査施設間で大きなばらつきがあり、今後統一した、管理の徹底が必要である。

(2) ガラクトース血症の内部精度管理

ポトイラー法はガラクトース血症Ⅰ型のスクリーニング法として簡便、迅速で優れた方法である。しかし、肉眼による主観的な定性検査であり、また酵素活性が経日的に劣化する欠点がある。これを改良し、蛍光マイクロプレートによる、半定量化の試みが行われた。

(3) クレチン症、先天性副腎過形成症の内部精度管理

昨年作成された内部精度管理マニュアルが遵守されているかの検証が行われた。これに合わせ、血液濾紙検体採取など「検査前の精度管理一検体管理」について検討された。未熟児の採血、血液の濾紙への塗布、乾燥法など、一番基礎的な管理が不十分であることが分かり、新たな対応策が必要である。

また、内部精度管理をパソコンによるデータ処理と結果のグラフィック化を図り、効果的な精度管理システムの構築が検討され、ELISA法を用いる検査は、効率化が可能である。

3) マスクリーニング全体の精度管理の現状

(1) クレチン症

昨年度、地域全体の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、治療基準が作成された。その妥当性についての検討の一つとして、即精検の基準の妥当性が検討された。新基準では即精検基準を30uU/ml(全血)とした。従来、千葉県で用いられていた15uU/mlとの比較をするため、初回TSH10uU/ml-30uU/ml未満の症例108例を対象として検討した。この結果、再採血に回る一部の症例の中には、初回既にF-T4低値の症例があり、その地域の専門医の状況などを考慮し、柔軟に対応すべきと結論した。

現在、初回検体からF-T4、TSHスクリーニングを行っている施設は全国で4箇所再採血検査では11箇所あり、中枢性クレチン症の発見頻度は1/31,000-1/191,000であり、原発

性よりは頻度は低い、先天性代謝異常症よりは高いことが明らかにされた。

(2)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。昨年、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、3.5ng/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、新しい陽性基準値の妥当性を検討する必要がある。

先天性副腎過形成症(21-OHD)患児 19 例、疑陽性者 65 例における、17a-OHP ,21-DOF, T , -4-A, ACTH, Cor-tiso1,17-KS ,17-KGS-2 分画、PT-3-G/Cre 比の 9 項目について、その鑑別診断のための感度、特異性を検討した。診断的特異性を検討した。診断的特異性は 17a-OHP ,21-DOF, PT-3-G/Cre 比、 -4-A, ACTH の順、感度は 17a-OHP、21-DOF, -4-A, PT-3-G/Cre 比、女児では T の順であった。比較的容易に測定できる 17-KS , Cortiso1,男児の T については慎重さが必要である。

3.効果的なマススクリーニング対象疾患に関する研究

1)スクリーニングの実施条件と倫理的条件の評価枠組み

スクリーニングの実施条件を決定することは、保健医療においても最も困難な問題の一つである。スクリーニング受診者の大多数は、スクリーニングから利益を得ることかできないにも係わらず、不便、不安、個人的費用、危険を負担しなくてはならない。現在までの指針の中でも、Wilson JMG と Junger G の指針および米国予防医学特別委員会の評価方法が最も系統的で明確な評価基準を設定している。今回は、これらの内容から、スクリーニングの実施条件の評価枠組みを設定した。第 1 段階は疾患の負担の評価、第 2 段階はスクリーニング検査の有効性の評価、第 3 段階はスクリーニングの効果評価、第 4 段階は総合的な判断であり、スクリーニングの危険と利益との総合的評価と、さらに費用の問題を追加して評価を行う経済的評価である。

一方、スクリーニングの倫理的条件は、一般的な医療と同様なインフォームド・コンセントが適用される。十分な説明として、スクリーニングの内容とともに、危険と利益について情報を提供することが条件となり、スクリーニングの意義と内容、検査の安全性、有効性、偽陽性と偽陰性の不利益、早期発見と早期治療の有効性について、受診者が理解できるように説明することが求められる。また、スクリーニング受診者のプライバシーの保護および医療機関の守秘義務についても、一般的な医療と同様に十分な保証が求められる。

2)スクリーニング実施に際しての生命倫理的問題

新生児スクリーニングのインフォームド・コンセントに関する専門家を対象とした調査により、情報提供が必要とする項目として、スクリーニングの意義、内容、安全性、危険と利益などは、いずれも 90%を越えていた。また、こうした情報の提供について、望ましく実際に可能な方法としては、いずれも文書による確認が最も多く、口頭での確認がそれ

に次いでいた。また、受診の同意の方法については、文書による同意が最も多く、口頭での同意がそれに次いでいた。

新生児スクリーニングの法的義務付けについては、法的な義務付けをせず希望者のみとする者が 70%と最も多く、例外を除く全員の受診の義務付けが必要とするものが 14%とそれに次いでいた。一方、現在実施されている新生児スクリーニング受診の法的義務付けについても、同様な結果が認められた。

スクリーニングの検査検体の目的外利用の取扱いについては、社会的に意義のある研究について利用する場合は、スクリーニング実施時に同意を得る、あるいは第三者機関による可否の判断によるとする者がいずれも 40%を越えていた。それに対して、目的外利用を不可とするものが 14%認められた。

3) 個別スクリーニングの実施条件

個別スクリーニングの専門家を対象とした調査により、ムコ多糖症を始めとし全てのプログラムで検査有効性の必要条件のモードは、感度 95-100%、特異度 95-100%と指摘されていた。それに対して現在の水準は、感度では、ウイルソン病(新生児)の 80-84%から、有機酸代謝異常症の 95-100%までバラツキが認められ、その多くは必要条件を下回っていた。また特異度では、有機酸代謝異常症の 90-94%を除き、いずれも 95-100%と考えられていた。

また、効果の現状は、ウイルソン病を除き、早期発見・早期治療ができ効果が認められると指摘し、その割合は、有機酸代謝異常症で最も高く 93%に及んでいた。また、その根拠としては、胆道閉鎖症と有機酸代謝異常症では追跡研究が挙げられており、ウイルソン病、とムコ多糖症では症例研究が挙げられていた。今後の課題としては、効果を評価するために、全ての疾患で追跡調査を実施すべきことが指摘されていた。

これらの専門家の中で想定されている実施条件については、検査有効性およびスクリーニング効果についてはほぼ一致しており、実施条件の評価基準とも良く対応しているものと考えられる。しかしながら、現在の水準については、ほとんどの項目で、過去に実施された批判的吟味の結果と比較して、過大評価されている傾向が認められる。したがって、今後、両者の間のズレを検討するとともに、実施に向けての課題をより明確に設定することが必要と考えられる。

4. マスクリーニング対象疾患の一次スクリーニングから二次スクリーニングの在り方に関する研究

1) 現行マスクリーニング対象疾患の二次スクリーニング及び迅速な確定診断について

(1) フェニルケトン尿症(PKU) : 古典型 PKU は、現状の一次スクリーニングから直接精検・治療機関における二次スクリーニング・確定診断までの期間、治療開始時期はおおむね良好である(大和田ら)。しかし、一次スクリーニングにより、血中フェニルアラニン値(phe)が上昇する疾患には、PKU のほかに高 phe 血症やテトラヒドロピオプテリン(BH4)代謝異常症などが含まれるため、簡便かつ迅速な二次スクリーニング法や確定診断法が必要で

ある。遺伝子解析(phe 水酸化酵素遺伝子)による方法が検討された(成澤ら)。

2)新しい対象疾患の一次及び二次スクリーニングは、どのようにすべきか。

(1)ウイルソン病:基礎的検討は、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た ELISA 法によるスクリーニング用キットの安定性や有用性が検討され、使用可能と安定供給も可能と結論した(池田、冷牟田、青木ら)。尿 Cp 測定によるスクリーニングは、3 施設(東京都予防医学協会、神奈川県予防医学協会、東邦大グループ)で検討され、神奈川県(春木ら)で 1 例(幼児)が発見された。ウイルソン病患者の尿 Cp は全例に検出されないか、極めて微量であり、有用であるとの結論が得られた。

血液濾紙・血液を用いて Cp 測定するスクリーニングは、新生児期および 6 ヶ月~6 歳の 2 時期を設定して全国 9 施設で実施した(北大、秋田大、東北大、東京都予防医学協会、東邦大、神奈川県予防医学協会、名市大、徳島大、福井医大、熊本大の各グループ)。採血協力病院や検査機関や行政機関との話し合いから始め、さらに家族への説明と同意のためのパンフレット、ポスターなどの作成を行った。新生児期の患者発見はなかったが、6 ヶ月~6 歳児では、約 3 万名のパイロットスタディ成績が集まり、8 ヶ月乳児例(家族検索にて同胞 1 名も)および 3 歳児例の発見があった。二次スクリーニング・確定診断と治療開始時期は、尿中銅測定、肝銅含量測定、遺伝子解析と発見年齢による組み合わせが検討された(清水、青木ら)。治療開始時期は 3 歳でよいと結論し、一次スクリーニングが 3 歳を中心がよいと推定した(青木ら)。

(2)ムコ多糖症:岐阜県では、6 ヶ月乳児尿にて、現在まで 54,929 名のパイロットスタディを実施(DMB 法)し、要再検率 1.8%であったが患児の発見に至っていない。二次スクリーニングは、一次元電気泳動法、CPC/ウロン酸法を行うとよいとした(祐川、折居ら)。大阪市大グループ(田中ら)は、尿濾紙による DMB 法呈色反応を用いて 1 ヶ月乳児にパイロットスタディを実施した。

(3)胆道閉鎖症:便色調カラーカードによる親による 1 ヶ月健診時判定記入提出法は、栃木県にて実施され、2 年間に 33,966 名(全出生数の 87.3%)が受診し、感度 83.3%(5/6 例)、特異度 99.9%であった(松井ら)。患児 6 例すべて 60 日以内に手術され、すべて黄疸の消失をみた。

(4)有機酸代謝異常:GC/MS 尿分析によるスクリーニングの基礎的検討およびパイロットスタディが実施された

(島根医大、金沢医大、福井医大、久留米の 4 グループ)。約 5,000 例のパイロットスタディが実施され、1 例のメチルマロン酸尿症が発見されている。新生児期にてパイロットスタディが実施されているが、採尿時期、対象疾患の選定、ハイリスクグループのスクリーニングなどの検討が必要である。

3. 遺伝性疾患に対する遺伝子診断のスクリーニングへの応用

(1)PKU と近縁疾患:二次スクリーニングや確定診断法として、phe 水酸化酵素遺伝子を検出する方法が検討された(成澤ら)。

(2)ウイルソン病遺伝子診断:二次スクリーニングあるいは確定診断に有用であると結論した。

(3)遺伝性 -ガラクトシダーゼ欠損症の遺伝子スクリーニング: -ガラクトシダーゼ遺伝子異常は、GM2-ガングリオシドーシス・モルキオ B 病であり、ゲノムレベルにおけるスクリーニング方法の確立を検討し始めた(難波、鈴木義之ら)。

(4)糖原病 Ia 型の DNA 診断と遺伝子スクリーニング:日本人糖原病 Ia 型の 20 症例の G-6-Pase 遺伝子解析を行い、g727t 変異 17 例、g727t と R170X のヘテロ接合体 2 例、g727t と G122D のヘテロ接合体 1 例の遺伝子変異が同定された。以上の 40 アリル中 37 アリル(93%)が g727t 変異を有することが確認された。糖原病 Ia 型の遺伝子スクリーニングと遺伝子診断は、g727t というホット部位を用いて可能であると結論した(岡田ら)。

4. 神経芽細胞腫スクリーニングの効果と効率に関する再評価について

神経芽腫のマススクリーニングが全国規模で行なわれ、10 年間に約 1,000 例の症例が治療された。この結果、1 歳未満の発見例が 3~6 倍に増加した。これらの症例の約 25%が病期、の進行例でありマスの効果が期待されるが、残りの 75%は不必要な治療が行われている可能性が高い。神経芽腫マスの再評価に当たっては、全国的な疫学調査を行ない、1~4 歳の進行例および死亡例の減少を明らかにする必要がある。自然退縮例も含めており、無治療経過観察例を設け、評価を行なう必要がある。マス施行の時期を後にずらすことにより、発見例が減少する可能性もある。今後神経芽腫マスの再評価を、疫学的研究を中心に多角的に行ない、最適実施法を考案する予定である(月本、澤田、武田、山本、西平、金子、林、石本、菊池ら)。

. 今後の研究方針および要望

今年度研究期間中に、分担研究者・研究協力者・班友および色々な専門家などから寄せられた種々の意見を含めて、今後の研究方針および展望について以下に記載した。

1. 現行マススクリーニング対象疾患の追跡調査及び治療基準の改定に関する研究

1)各自治体の追跡調査機関で収集された追跡調査結果を中央追跡調査機関でまとめる方式で継続的かつ全国規模の追跡調査システムが構築された場合のシステム運営方法の実際、統一調査票の作成等を研究する。

2)改訂されたメープルシロップ尿症およびクレチン症の治療・管理基準の有用性を追跡調査によって評価するとともに先天性副腎過形成症など他の新生児マス・スクリーニング対象疾患の治療・管理基準を見直す。

3)先天性副腎過形成症マス・スクリーニングで発見された無症状陽性者の事後処理方式としての尿ステロイドプロファイル分析の有用性を多数例について確認する。また、フェニルケトン尿症以外の先天代謝異常症のマス・スクリーニングのカットオフ値を見直す。

4)マターナル PKU のハイリスク女性へのアクセス方法を全国レベルで検討する。

2. マススクリーニングの継続的精度管理に関する研究

1)外部精度管理

17-OHP、先天性代謝異常症スクリーニング用の全国標準検体も作成され、従来通り、東京医学総合研究所に於いて外部精度管理を行う。合成 TSH が安定して供給されるようになれば、これへの切り替えについて検討する。

2) 内部精度管理

a. 先天性代謝異常スクリーニングのガスリー法、酵素法による内部精度管理マニュアルの作成を進める。

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、実施を進める。

c. 神経芽細胞腫の検体、濾紙を全国的に統一する。外部、内部精度管理が軌道に乗り始めた所なので、出来たら平成9年度から再開する。

3. 効果的なマススクリーニング対象疾患に関する研究

新生児マス・スクリーニングの実施条件および倫理的条件については国際的基準は確立しておらず、社会文化的状況に依存する内容も含まれているため、今後さらに以下のような課題について検討が必要と考えられた。

1) わが国における実施条件と倫理的条件について、さらに広範囲な研究者とともに、受診者、政策決定者を対象とした、より詳細で多角的な検討を実施する。

2) 実施条件と倫理条件に関して、わが国の特徴と問題点を検討するために、諸外国の研究者を対象とした調査を実施し、国際的な共通性と違いを明らかにする。

3) わが国における現在の実施条件について合意を形成するために、合意形成会議を開催しガイドラインを設定する。

4) スクリーニングの実施条件・倫理的条件には、危険と利益の総合的評価が極めて重要な構成要素となるため、危険と利益を広範囲に把握し評価する。

4. マスクリーニング対象疾患の一次スクリーニングから二次スクリーニングの在り方に関する研究

1) 現行マススクリーニング対象疾患の二次スクリーニング及び迅速な確定診断

PKU のほか、MSUD、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症、クレチン症、副腎過形成症の現行マススクリーニング対象疾患の二次スクリーニング及び確定診断を迅速に行い、より早い治療開始、過剰診断による過剰治療を避けることを目的とし、専門家による数回の会議により検討し可能であればマニュアルの作成を考慮する。

2) 新しい対象疾患の一次スクリーニング及び二次スクリーニング

(1) ウイルソン病スクリーニング: i. スクリーニング時期は、1~6 歳とする。ii. 尿 Cp 測定による方法、濾紙血・血液を用いる方法を併行して全国 9~10 施設にてパイロットスタディを実施し患者発見を行う。iii. 基礎的検討として、Cp の cut off 値の設定を検討する、iv. 協力機関との連携、検査機関との連携、家族への説明と同意などシステムを構築する、iv. 二次スクリーニング・確定診断法および治療開始時期・治療指針を設定する、などを行う。

(2) ムコ多糖症スクリーニング: i. 採尿時期を再検討する、ii. パイロットスタディを実

施し患者の発見に努める。iii.二次スクリーニング法・確定診断法および治療法について検討する。

(3)胆道閉鎖症スクリーニング:i.栃木県以外の2・3の都道府県でパイロットスタディを行う、ii.二次スクリーニング・確定診断から治療へのネットワークモデルを策定する。

(4)有機酸代謝異常症スクリーニング:i.採尿時期を新生児期、1ヵ月児など定めてパイロットスタディを実施し、患児の発見に努める。ii.採尿から一次スクリーニング・二次スクリーニング・確定診断および治療へのシステムを策定する。

3)遺伝子診断のスクリーニングへの応用

(1)PKUの二次および確定診断のための遺伝子診断法について引き続き検討する。

(2)ウイルソン病遺伝子診断は二次スクリーニング・確定診断への応用を引き続き検討する。

(3)遺伝子 -ガラクトシダーゼ欠損症の遺伝子スクリーニングの可能性を引き続き検討する。

(4)糖原病Ia型のDNA診断と遺伝子スクリーニングについて、ハイリスクグループを対象にスクリーニングを行う。さらに、症例の蓄積による遺伝子変異を検討する。

4)神経芽細胞腫スクリーニングの再評価

(1)研究協力者・班友と疫学専門家によるretro-or pro-spectiveな全国疫学調査を実施する。

(2)スクリーニング陽性例に対して、二次スクリーニング・確定診断システムを決定し、さらに、治療するか、自然経過をどのように観察するかの基準を設定して、各医療機関で同じプロトコールにて実施・評価をするように計画する。

(3)以上の成績に基づいて、再評価を行い、実施時期・実施方法などについて検討する。

5.その他

1)わが国マススクリーニング実施20周年を迎えて、スクリーニングについての小冊子(マニュアルまたはPR用の)作成(案)

日本マススクリーニング学会、日本先天代謝異常学会、日本小児内分泌学会等と協力してマニュアルの作成を実施したい。

1977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隔日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。

謝辞:平成8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北井暁子課長、富澤一郎課長補佐、

前田光哉主査のほか諸先生、諸技官および事務官の方々に厚く御礼申し上げます。