

## 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

分担研究者 黒田泰弘  
研究協力者 青木菊麿, 猪股弘明, 大矢紀明  
大和田操, 諏訪城三, 新美仁男  
藤枝憲二, 松尾宣武, 芳野 信

### (1) 研究目的

わが国において1977年に、フェニルケトン尿症など先天代謝異常症5疾患を対象とする新生児マス・スクリーニングが行政施策として全国規模で開始されてから今年で20年目を迎える。開始時に発見された患児は成人になろうとしている。小児期のマス・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としている。したがって新生児マス・スクリーニングによる患児の発見が早期治療につながり、最終的に健康結果の改善が認められない限りスクリーニングを実施する意味がない。

最近、医療の分野にもテクノロジー・アセスメント（技術評価）が導入され、新しい医療技術の導入時および導入後にその技術に対する評価が要求される。新生児マス・スクリーニングも例外ではない。新生児マス・スクリーニングの評価は、マス・スクリーニング検査の有効性の評価に留まらず、スクリーニングの効果、すなわち最終的な健康結果の改善も評価されなければならない。このためには長期間に亘る追跡調査によって評価に必要なデータを収集・分析することが不可欠である。

本研究では、新生児マス・スクリーニングで発見・治療されている患者を長期間に亘って継続的かつ全国規模で追跡調査するシステムの構築を推進するとともに現在までに得られた追跡調査結果に基づいて新生児マス・スクリーニング検査法、診断法および治療法の見直しを行い改定案を作成する。

#### リサーチクエスチョン

1. 現行マススクリーニングにて発見された患児の追跡調査を継続的に実施するためにどうすべきか。
2. 現行マススクリーニング対象疾患の治療及び管理の在り方はどのようにすべきか。
3. 現行マススクリーニング検査で発見もれを防ぐにはどのようにすべきか。
4. マターナルPKU予防はどのようにすべきか。

### (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）

猪股弘明（帝京大・小児科）

大矢紀明 (滋賀医大・看護学)  
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)  
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) 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)。
  - a) クレチン症マス・スクリーニングでは陽性者数および精査機関数が多く全国調査作業が膨大化している。そこで、一旦、各自治体でまとめられた追跡調査結果を中央で収集する地域連携方式による全国調査が可能か否か全国各自治体へアンケート調査を行った。42自治体からの回答により調査票の簡略化, 個人情報欄の選択化, 地域で使用の調査票や結果の利用などを行えば, 50%の自治体では連携方式が可能であることが明らかとなった。しかし, 約40%の自治体では内部での調査も実施されていなかった。全国調査を正式に実施するためには国からの指導, 中央追跡機関の認定, 規約, 組織作りなどが必要である。
  - b) 札幌市において現在の追跡調査システムの分析, 個人情報の保護に配慮した長期追跡調査の方法と実施主体, 中央追跡調査機関への情報提供時の条件について検討し, 新生児スクリーニングの追跡調査機関を組織化した。追跡調査システムの強化策として実施主体, 採血機関, 検査機関, 精査・治療機関に, 保健所, 小児科医会を加えた7機関による新生児スクリーニング連絡協議会を設置し定期的に会議することとなった。また, 追跡調査の専門部会も設けた。中央追跡調査機関への情報提供に関しては早急に全国統一の調査票と個人情報を含まない情報解析結果の形式をまとめる必要がある。
  - c) フェニルケトン尿症の新生児マス・スクリーニングをモデルにして健康結果の改善の評価など新生児マス・スクリーニングの評価に必要な追跡調査項目案(IQ, 就学状況など)を設定した。各項目に該当するデータは既に発行されている追跡調査報告等からは十分には得られなかった。本研究で設定した追跡調査項目に関するデータが完全な形で得られる新生児マス・スクリーニングに関する年報の発行が望まれる。
- 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案を作成した。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)。
  - a) 平成7年度の全国調査結果と文献上の情報に基づいてメープルシロップ尿症の急性期の管理基準を以下のように作成した。(1)新生児期には軽症例ではブドウ糖電解質輸液(できるだけ高熱量を投与するため可能な限り経中心静脈的に投与), チアミン投与, および嘔吐のない場合は分枝鎖アミノ酸除去ミルク等による経腸栄養でできる限り十分な熱量を補充する。重症例では交換輸血, または呼吸管理下での腹膜灌流, または兩者を行う。(2)乳児期以後には, 軽症例ではブドウ糖電解質輸液(できるだけ高熱量を投与するため可能な限り経中心静脈的に投与), チアミン経口投与(10mg/

kg/日)、経腸栄養での十分な熱量投与、重症例では腹膜灌流または可能な施設では血液濾過を行う。

- b) クレチン症マス・スクリーニングでTSHの著明な高値が見出された場合、治療開始までの日数を短縮するために、再採血を要求せずに直ちに精検の対象とする(即精検)。その即精検とするTSHの最適カットオフ値を、TSH値を変化させて検討した。即精検数、総精検数、即精検で発見される患者数の変化を合わせて考えるとTSH30 $\mu$ U/ml(血清相当)をカットオフ値にすることが妥当であることが確認された。
  - c) 過去6年間の千葉県を追跡調査結果に基づいてクレチン症マス・スクリーニングで発見された患児の新しい治療指針の作成を試みた。(1)初回濾紙血TSHが30 $\mu$ U/ml(全血表示)以上の症例、(2)初回濾紙血TSHが20以上30未満の症例は精検初診時大腿骨遠位端骨核が未出現あるいはチェックリストスコアが2点以上の症例、(3)再採血後精検症例は再採血TSHが15以上、あるいは精検初診時大腿骨遠位端骨核未出現またはチェックリストが2点以上の症例を精検初診時に直ちに治療開始することとした。
- 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)。
- a) 先天性副腎過形成症マス・スクリーニング無症状陽性者の事後処理方式は未確立である。尿中アンドロステロン排泄量とエチオコロン排泄量の和は、骨成熟加速例において骨成熟加速前から明らかに増加し、無症状例においては正常であった。GCMS-SIM法によるステロイドプロファイル分析により無症状副腎過形成症と偽陽性例との鑑別および治療対象となる無症状例の鑑別の可能性が推測された。
  - b) 現在設定されているフェニルケトン尿症マス・スクリーニングのカットオフ値は4mg/dlであるが、それ以下の値で発見されなかった症例は、フェニルケトン尿症129例中1例、高フェニルアラニン血症72例中9例であり、それ以外は一過性高フェニルアラニン血症であった。したがって、フェニルケトン尿症のカットオフ値は3mg/dlが望ましいと考えられた。
- 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)。
- a) フェニルケトン尿症女性患者が健常児を得るための対応を医療側と患者側とに分けてまとめた。医療側の対応としては、患者教育の徹底、治療成績の伝達、脱落例の防止、検査センター協力が上げられる。患者側では、フェニルケトン尿症親の会等を通じての情報交換、自己管理の必要性が上げられる。
  - b) マターナルPKUの予防では、ハイリスク女性の発見およびハイリスク女性への正しい情報伝達が重要かつ緊急な事項である。滋賀県では血中フェニルアラニン値が4mg/dl以上を2回以上示した7名のうち4名の女性がハイリスク女性と考えられた。先天性代謝異常検査等専門委員会を早急に再開し、ハイリスク女性へのマターナルPKUに関する情報伝達法を討議する。2名は治療を受けていないが連絡は法的専門家の意見もきいた上で慎重に実施する。さらに医師をも含めた一般啓蒙のため、県医師会雑誌への投稿、保健所、産科医院へのポスター掲示も計画する。

#### (4) 今後の方針

- 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) 改定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。



## 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

わが国において 1977 年に、フェニルケトン尿症など先天代謝異常症 5 疾患を対象とする新生児マス・スクリーニングが行政施策として全国規模で開始されてから今年で 20 年目を迎える。開始時に発見された患児は成人になろうとしている。小児期のマス・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いる。したがって新生児マス・スクリーニングによる患児の発見が早期治療につながり、最終的に健康結果の改善が認められない限りスクリーニングを実施する意味がない。

最近、医療の分野にもテクノロジー・アセスメント(技術評価)が導入され、新しい医療技術の導入時および導入後にその技術に対する評価が要求される。新生児マス・スクリーニングも例外ではない。新生児マス・スクリーニングの評価は、マス・スクリーニング検査の有効性の評価に留まらず、スクリーニングの効果、すなわち最終的な健康結果の改善も評価されなければならない。このためには長期間に亘る追跡調査によって評価に必要なデータを収集・分析することが不可欠である。

本研究では、新生児マス・スクリーニングで発見・治療されている患者を長期間に亘って継続的かつ全国規模で追跡調査するシステムの構築を推進するとともに現在までに得られた追跡調査結果に基づいて新生児マス・スクリーニング検査法、診断法および治療法の見直しを行い改定案を作成する。