

有機酸代謝異常症スクリーニングの効果評価（批判的吟味）
（分担研究：効果的なスクリーニング対象疾患に関する研究）

高柳正樹¹⁾、三笠洋明²⁾、久繁哲徳²⁾

要約： ガスクロマトグラフィー質量分析機(GC/MS)による、先天性有機酸代謝異常症のマスキリングの効果評価を目的として、国内外の文献検索と現在行われている臨床試験（パイロットスタディ）の評価を行った。(1)文献検索ではGC/MSを用いたマスキリングは2件報告があった。しかし患者が発見されなかったり、最終診断がきちんとされていないなど不備が多く、これらの報告からはマスキリングの有効性について検討することは出来なかった。マスキリングの効果についても、適切な設計の上行われその結果が記載されている論文はなかった。(2)パイロットスタディはいまだ実施数や患者発見数が少なく、これからマスキリングの有効性について検討することは出来なかった。その効果判定も現在では検討できなかった。

見出し語：有機酸代謝異常症、マスキリング、効果評価

はじめに： 有機酸代謝異常症スクリーニングの実施に向けて、1995年よりパイロットスタディが開始され、現在全国5カ所の施設にて生後5日の新生児乾燥尿濾紙を用い、ガスクロマトグラフィー質量分析機(GC/MS)によるパイロットスタディが行われている。このパイロットスタディの主体となっている”GC/MSによる化学診断法のマスキリングへの応用に関する試験研究班”は、日本マスキリング学会および日本医用マスペクトル学会の2学会共同で設置され、有機酸代謝異常症のみならず、アミノ酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、糖代謝異常症などのスクリーニングの可能性も含めた視野で検討を行っている。全ての疾患のスクリーニングを評価の対象とすると極めて煩雑となる

ため、今回の研究では有機酸代謝異常症のみについてを検討課題とした。

対象および方法：

米国予防医学特別委員会（TF）の効果評価の基準と勧告の分類に乗っ取って、スクリーニングの効果判定を行うために、以下のことを実施した。

1. 文献検索：

英文論文は1966-1996/DECのMEDLINEを用いて、KEY WORD ; ORGANIC ACID, (MASS)SCREENING としその組み合わせにより検索した。邦文論文は1981-1996/AUGのJMEDLINE

1) 千葉県こども病院 代謝科

2) 徳島大学医学部衛生学教室

を用いて、KEY WORD ; 有機酸、(マス)スクリーニングとしその組み合わせにより検索した。

2. パイロットスタディの評価:

尿中有機酸をGC/MSを用いて定量的に測定する方法を用いた。対象は生後5日の新生児とし、検体搬送の利便さから乾燥尿濾紙方式を用いている。現在までのパイロットスタディの成績よりスクリーニングの評価について検討した。

結果:

1. 文献検索

コンピューターによる検索により、英分文献25件、和文文献32件が得られた。GC/MSを用いたスクリーニングとしては、従来よりハイリスクスクリーニング (SELECTIVE (HIGH RISK) SCREENING) が諸外国および本邦にて盛んに行われているため、これに関する報告が多くマススクリーニングに関する報告はわずかであった。これら報告を1. 総論、2. 測定方法に関するもの、3. ハイリスクスクリーニングの成績、4. マスクリーニングの成績に大別し、まとめたものを表1に示した。

表1	英文	邦文
1. 総説	5	2
2. 方法	12	17
3. ハイリスク結果	5	11
4. マスクリーニング結果	2	1
5. その他	1	1

(1)疾患の負担の評価

有機酸代謝異常症は急激な経過をとるものもあり、診断前に死亡する症例もあると考えられる。さらに以前は診断のための検査が一般的でなかったため診断されていない症例も多いと考えられる。このため発生頻度が正確に報告されている論文はない。本邦においては多田ら(1985)の全国調査が行われて、

148例の症例が報告されているが、発生頻度につ

いては触れられていない。その他死亡率、有病率などについても不明である。

(2)スクリーニング検査の有効性の評価

有機酸代謝異常症を乾燥尿濾紙、GC/MSを用いて診断する方法の安全性、患者の受け入れやすさ、簡便性、検査手技などの測定可能性については、TACHMAN(1991)、楠(1988)、小林(1985)らの論文に述べられ良好な結果であった。

マススクリーニングの結果が報告されている論文は、英文論文ではFOWLOW(1985)、TACHMAN(1992)の2件のみである。FOWLOWの論文はメチルマロン酸血症の発生頻度の多いと考えられた集団に対するものであり、患者は発見できていない。TUCHMANの論文は生後三週の新児を対象に尿濾紙、GC/MSを用いてメチルマロン酸および4ヒドロキシフェニール乳酸について検討している。初回スクリーニングにて陽性所見を示し再検できた症例の中に、数例の持続陽性患者が発見されたが、臨床との連絡が不十分で最終診断の確認は出来ない。したがってこの報告からはマススクリーニングの有効性について検討することは出来なかった。邦文で有機酸代謝異常症のマススクリーニングの結果について報告されている論文は山口(1994)の1件である。この報告は検査対象、検査方法などが今回検討しているものと異なるので、今回の検討の対象からははずした。

(3)マススクリーニングの効果評価

マススクリーニングの効果について、適切な設計の上行われその結果が記載されている論文はなかった。したがって現在の所、SELECTIVE SCREENINGにたいする権威者の意見

(HOFFMANN,1994など)より演繹して評価されるのみである。したがって米国予防医学特別委員会(TF)の効果評価の基準によれば、その介入の効果はIIIと考えられる。

(4)経済的評価

スクリーニングの効果が明確でないので、今回は検討していない。

2. パイロットスタディ :

生後5日目の新生児尿濾紙を用いたパイロットスタディが1995年より行われている。1996年10月までの対象数は約4500人である。このうち再検検体でも異常が確認されているのは、メチルマロン酸の異常排泄が認められた1例のみである。検査対象数、発見患者数ともにいまだ不十分で有効性を評価する根拠がない。その効果評価についてもパイロットスタディではまだ行う段階ではない。したがって文献検索の場合と同様に、その介入の効果はIIIと考えられる。

考案 :

今回の文献検索から得られた資料からは、有機酸代謝異常症スクリーニングをマスのレベルで試みているのは、外国ではカナダのQuebec州をフィールドに米国のミネソタ大学のTUCHMANが行っているものと、わが国で”GC/MSによる化学診断法のマススクリーニングへの応用に関する試験研究班”が行っているパイロットスタディのみが検討できた。有機酸代謝異常症のマススクリーニングは当初から多項目スクリーニングを目指しているもので、疾患によりその有効性および効果の判定が異なる事が予測され、全てをまとめて評価することはおそらく出来ないのではと考えている。現在までの文献的考察およびわが国のパイロットスタディの結果からは、有機酸代謝異常症のマススクリーニングの有効性および効果を確認できなかった。現在のパイロットスタディをより充実させ発展させることにより、これらの問題に対して更なる検討を加えることが重要であると考えられた。

文献 :

FOWLOW SB; et al, Am J Med Genet, 22: 513-519,1985

HOFFMANN GF; et al, Eur J Paediatr, 153:S2-S8, 1994

TACHMAN M; et al, Pediatr Res, 30: 315-321, 1991

TACHMAN M; et al, Biochem Med and Metab Biol, 48:64-68,1992

楠祐一、他：臨床小児医学、36：139-144、1988

小林裕子、他：日本小児科学会誌、89：1664-1670、1985

多田啓也、他：昭和60年度厚生省心身障害研究報告書、62-65、1985

山口昭弘、他：札幌市衛研年報、21：49-53、1994



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



要約: ガスクロマトグラフィー質量分析機(GC/MS)による、先天性有機酸代謝異常症のマススクリーニングの効果評価を目的として、国内外の文献検索と現在行われている臨床試験(パイロットスタディ)の評価を行った。(1)文献検索では GC/MS を用いたマススクリーニングは2件報告があった。しかし患者が発見されなかったり、最終診断がきちんとされていないなど不備が多く、これらの報告からはマススクリーニングの有効性について検討することは出来なかった。マススクリーニングの効果についても、適切な設計の上行われその結果が記載されている論文はなかった。(2)パイロットスタディははまだ実施数や患者発見数が少なく、これからマススクリーニングの有効性について検討することは出来なかった。その効果判定も現在では検討できなかった。