

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あり方に関する研究

分担研究者 青木 継稔、

研究協力者 荒島真一郎、大浦 敏博、高田 五郎、北川 照男、春木 英一、
重松 陽介、小林 正紀、伊藤 道德、遠藤 文夫、折居 忠夫、
岡田伸太郎、田中あけみ、鈴木 義之、成澤 邦明、松 井 陽、
久原とみ子、山口 清次、吉田 一郎、月本 一郎

班 友 澤 田 淳、武田 武夫、西 基、山本 圭子、西平 浩一、
石本 浩市、金子 道夫、林 豊、菊池 正悟、水田祥代、
矢 崎 信

研究目的

本研究は、行政的に実施され効果を挙げているマススクリーニング事業をよりよいものとするために行うものであり、以下の4つのリサーチクエスチョンを検討するものである。

- (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はどのようにすべきか(PKU, MSUD, ガラクトース血症、ホモシスチン尿症、クレチン症、CAH, 神経芽細胞腫)
- (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は、どのようにすべきか(ウイルソン病、ムコ多糖症、胆道閉鎖症、有機酸代謝異常症)。
- (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は可能か。
- (4) 神経芽細胞腫スクリーニングの効果と効率の現状はどうか。

研究方法

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はどのようにすべきか

本研究班の分担研究者および研究協力者の主なメンバーにより、数次の会議を開催して、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を行い、早期治療開始のための基準を設定する。今年度は、PKU を中心に、基本的事項を検討する。

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は、どのようにすべきか。

(1)ウイルソン病のスクリーニング：①基礎的検討は、抗ヒト活性型セルロプラスミン(Cp)抗体によるスクリーニング用ELISA 法キットの有用性・安定供給体制などの検討を行い、さらに尿中Cp測定によるスクリーニング法、血液濾紙を用いCp測定を行うスクリーニング法の検討、スクリーニング実施年齢等の検討を行う。②一次スクリーニングとしてのパイロットスタディは、新生児期および幼児期の2群を対象に、札幌（荒島）、秋田（高田）、仙台（大浦）、東京（北川、青木）、神奈川（春木）、愛知（小林）、徳島・香川（伊藤）、福井（重松）、熊本（遠藤）などにて数万名以上のパイロットスタディおよび基礎的研究を行う。③二次スクリーニング・確定診断法の検討を行う（青木）。

(2)ムコ多糖症のスクリーニング：岐阜（折居）、大阪（田中）を中心に、乳児期を対象としたパイロットスタディを数万名以上に実施するとともに、基礎的研究を行う。

(3)胆道閉鎖症のスクリーニング：便色調カラーカードを用いる方法にて、栃木（松井）を中心にパイロットスタディ2万名以上を行う。さらに、陽性例に対する二次スクリーニング・確定診断・治療（手術）へのシステムとネットワークのモデルを策定する。

(4)有機酸代謝異常のスクリーニング：石川県（久原）、島根県（山口）、福井県（重松）、久留米（吉田）にて、基礎的検討および一部パイロットスタディを実施する。

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は可能か。

近い将来、従来治療不可能であった難病・遺伝性疾患が治療が可能となったり、延命効果や症状改善するような方法の出現が期待される疾患もある。遺伝子診断・遺伝子治療の開発が世界的に進められている。本研究は、遺伝性疾患に対する遺伝子診断がスクリーニングに応用されることが期待される疾患について基礎的研究を行うものである。PKU とその近縁疾患のためのphe 水酸化酵素遺伝子を用いての研究（成澤）、Wilson病遺伝子によるスクリーニングへの応用（青木）、 β -ガラクトシダーゼ遺伝子によるGM₂-ガングリオシドーシス・モルキオB病の遺伝子診断（鈴木）、糖原病Ia型の遺伝子診断（岡田）などの研究を行う。

4. 神経芽細胞腫スクリーニングの効果と効率の現状はどうか。

研究協力者月本が中心となって、班友8~10名や専門家の協力を得て、成績集計や数回の会議によって神経芽細胞腫マスキングの効果と効率の現状を分析し、再評価を行う。

研究班の組織と担当区分

分担研究者 青木継稔（東邦大・2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（北海道教育大）

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)

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

折居 忠夫 (中部女子短期大)

田中あけみ (大阪市大・小児)

(4)有機酸代謝異常症のスクリーニング

山口 清次 (島根医大・小児)

久原とみ子 (金沢医大)

吉田 一郎 (久留米大・小児)

重松 陽介 (福井医大・小児)

(5)遺伝子診断スクリーニング

成澤 邦明 (東北大医・病態代謝)

鈴木 義之 (東京都臨床総合研)

岡田伸太郎 (大阪大医・小児)

清水 教一 (東邦大・2小児)

(6)神経芽細胞腫スクリーニングの再評価

月本 一郎 (東邦大・1小児)

班友 澤 田 淳 (京都府立医大・小児)

班友 武田 武夫 (国立札幌病院・臨床研究部)

班友 西 基 (国立札幌病院・小児)

班友 山本 圭子 (埼玉県小児医療センター)

班友 西平 浩一 (神奈川県こども医療センター)

班友 石本 浩市 (順天堂大・小児)

班友 金子 道夫 (筑波大・小児外科)

班友 林 豊 (東北大・小児外科)

班友 菊池 正悟 (順天堂大・衛生)

班友 矢崎 信 (名古屋市立大・小児)

研究成果と考察

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のほか高phe血症やテトラヒドロビオプテリン(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メープルシロップ尿症(MSUD)、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症ほかは次年度に検討することとなった。

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が健常児における検討を継続する必要がある。

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、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ヵ月乳児にパイロットスタディを実施し、陽性例に対しコンドロイチナーゼAC処理を行うことにより再検率を低下させることができたとしたが、患児の発見に至っていない。

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）。PKU 患者の約60%に10種類のアリルがあり、アリル特異的PCR増幅法を確立し、高phe血症とPKUのgenotypeの相違、遺伝子変異検索とBH₄大量投与による血中phe濃度変化などにより、二次・確定診断法を検索中である。

②ウイソン病遺伝子診断：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が、陽性例はすべてに実施することは不可能に近い（現状では）ため、尿中銅測定と肝生検銅含量値を含めて、3歳以下の例で実施することがよいと推定した（清水、青木ら）。

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：この酵素欠損症は、日本人に比較的頻度が高い。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、遺伝子のゲノム構造を明らかにするとともに、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）。

結論と今後の研究方針

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。

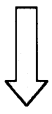
4. 神経芽細胞腫スクリーニングの再評価

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。

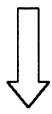
②スクリーニング陽性例に対して、二次スクリーニング・確定診断システムを決定し、さらに、治療するか、自然経過をどのように観察するかの基準を設定して、各医療機関で同じプロトコルにて実施・評価をするように計画する。③以上の成績に基づいて、再評価を行い、実施時期・実施方法などについて検討する。

5. 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（マニュアルあるいはPR用）の作成（案）

日本マススクリーニング学会と協力して、わが国における20年のマススクリーニングについての小冊子を作成したい。



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、行政的に実施され効果を挙げているマススクリーニング事業をよりよいものとするために行うものであり、以下の4つのリサーチクエスチョンを検討するものである。

- (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はどのようにすべきか(PKU, MSUD, ガラクトース血症、ホモシスチン尿症、クレチン症、CAH, 神経芽細胞腫)
- (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は、どのようにすべきか(ウイルソン病、ムコ多糖症、胆道閉鎖症、有機酸代謝異常症)。
- (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は可能か。
- (4) 神経芽細胞腫スクリーニングの効果と効率の現状はどうか。