

効果的なマススクリーニングに関する研究

—平成9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継続して検討すること、(3) 新しい対象疾患のマススクリーニング導入に関する有用な検査・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、倫理的条件などについて検討すること、(4) 現行マススクリーニング対象疾患に一次スクリーニングから早期に確実な治療開始のための確定診断やシステムの確立を見直し検討すること、(5) 遺伝子診断のマススクリーニングへの応用、(6) 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、などを研究テーマの中に盛り込み、それぞれの専門家を分担研究者・研究協力者に加えて検討した。主研究課題「効果的なマススクリーニングの施策に関する研究」は、2年目となり、研究成果の実りがあったと考える。

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. 新しい対象疾患に関する研究 | 青木継稔（東邦大学医学部） |
| 2. 現行マススクリーニング対象疾患の追跡管理と治療基準に関する研究 | 黒田泰弘（徳島大学医学部） |

上記各分担研究班の平成9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。3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10年2月14日（土）：1998）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. 分担研究課題：「新しい対象疾患に関する研究」

(1) 迅速な確定診断の確立

①PKU/高フェニルアラニン血症の確定診断（成澤ら）法は、BH₄投与により血中フェニルアラニンの低下する症例の存在、フェニルアラニン水酸化酵素の遺伝子変異による確定診断法が検討された。

②日本人ウイルソン病の遺伝子変異とマススクリーニングの応用として、62/72 アリル（93%）、28/40(70%) アリルの遺伝子変異が同定され、確定診断に有用であることが示された（山口ら、清水ら）。

③メープルシロップ尿症（MSUD）の古典型が新生児早期に発症するため、早期診断・早期治療のシステムを構築する必要があることが示された。

(2) ウイルソン病、ムコ多糖症、胆道閉鎖症、有機酸代謝異常症のスクリーニング法

①ウイルソン病：6ヵ月から6歳児を対象としたウイルソン病スクリーニング検査システムを構築してパイロットスタディを実施した。2年間で約50,000名が実施し、5例の発症前例が発見された。尿セルロプラスミン測定による検討を引き続き行った（秋田、宮城、東京、神奈川、福井、徳島、香川、名古屋、熊本）。②ムコ多糖症：新生児尿によるグリコサミノグリカンとクレアチニン比を測定し、日齢4、5の時期が適当と判断した（岐阜）。また、濾紙尿によるコンドロイチナーゼA/C 消化法・DMB呈色反応の有用性を認めた（大阪）。③胆道閉鎖症：便色調カラーカード法による1ヵ月健診記入提出法にて、3年間に約51,000名に実施し、8例が発見された。遅発例の存在があった（栃木、茨城）。④有機酸代謝異常症：GC/MSによるスクリーニングの有用性も検討された。

(3) 検査マニュアルの作成

日本マススクリーニング学会と協力して現行新生児マススクリーニングについての検査マニュアルを作成した。

(4) 新しいスクリーニング導入に関する実施条件及び倫理的条件

①現行の新生児マススクリーニングの受診児の両親に対するインフォームド・コンセントの内容と方法に関するアンケート調査を実施した。対象は、母親、スクリーニング専門家の両方であり、約65%の母親は情報提供されていないとの認識であり、約67%に同意を求められなかったとの結果であり、受診の説明と同意の必要性が認識された。

②新しいスクリーニング導入に当たっての臨床的有効性と経済的効率を評価した。ムコ多糖症、ウイルソン病、有機酸代謝異常・高アンモニア血症について検討した。それぞれの疾患の有用性と問題点が明らかにされた。

③マススクリーニングを実施する上での生命倫理的問題について、日本マススクリーニング学会員に調整を行った。口頭・文書による説明が望ましく、文書での確認・同意を必要とする者が多かった。検査検体の目的外利用は80%が認めてよいとし、条件として同意あるいは第三者機関の判断が必要であるとした（三笠、祐川、清水、高柳ら）。

2. 分担研究課題：「現行マススクリーニング対象疾患の追跡調査と治療基準に関する研究」

(1)自治体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モデルの構築、クレチン症マススクリーニン

グ全国追跡調査票の改訂、およびわが国におけるマススクリーニング成績の英文発表方法の検討を行った（藤枝、猪股、青木、新美、芳野）。

a) 札幌市においてマススクリーニング関係機関の代表からなる連絡会議を組織し、マススクリーニングの追跡調査システムを確立した。また、集積される患者データベースはスクリーニング検査法、診断・治療法の改善に有用なことから、その研究目的、使用するデータ、発表方法を規定の様式で提出し、連絡会議の承認を得て情報を利用できるようにすることも承認された。

b) クレチン症マス・スクリーニングの全国追跡調査票の項目の簡略化および個人情報の保護を重視して追跡調査票を改訂した。改訂調査票の使用により全国調査の作業の軽減に繋がることが期待される。

c) 各疾患の頻度、マススクリーニングの有効性の評価（治療効果も含む）、新しいスクリーニング（パイロットスタディー）についての情報などを諸外国のそれと相互に利用できるようにするために、わが国のマススクリーニングの成績を英文で発表するシステムの確立を検討した。

(2) ガラクトース血症マススクリーニング検査のカットオフ値の再設定、クレチン症マススクリーニング検査陽性児の治療基準の再設定、クレチン症マススクリーニングにおける遊離 T_4 ・TSH同時測定の有用性の確認、および先天性副腎過形成症マススクリーニング検査陽性児の確定診断における尿中プレグナントリオロン測定の有用性の確認を行った（青木、新美、猪股、諏訪、松尾）。

a) 新生児マススクリーニングで発見された高ガラクトース血症Ⅰ型、Ⅱ型は、初回および再採血時に高値を示し、血中ガラクトースの最低値は8mg/dlであった。ガラクトース血症マススクリーニング検査のカットオフ値として8mg/dlは適切であることが確認された。

b) 新生児マススクリーニングで発見されたクレチン症198例について検討した。即精検例では、1) 初回TSHが $30\mu\text{U/ml}$ 全血以上、2) 初回TSHが30未満ではチェックリストスコア1点以上あるいは大腿骨遠位端骨核未出現の症例、再採血例では、①再採血TSHが20以上、②再採血TSHが20未満では初回TSHに比べ再採血TSHが上昇している症例、以上は甲状腺機能が低下している症例が多く、精検初診時に治療を始めるべきであると考えられた。

c) クレチン症マススクリーニング陽性児の初回濾紙血遊離 T_4 測定の有用性を検討した。濾紙血遊離 T_4 値は要治療となる甲状腺機能低下例を予測する手がかりとなり、精査医療機関受診前の対応や精査後結果判明までの機関の治療の要否の判断に有用と考えられた。

d) 尿中プレグナントリオロン排泄量は、成熟児・未熟児を問わず、21水酸化酵素欠損症と一過性高17-OHP血症の鑑別に有用であることが確認された。

(3) PKU女性の管理法を確立し、マターナルPKUの予防対策を実施した（大和田、大矢、黒田）。

a) PKU女性が健常児を出産するためには、妊娠前に食事療法を徹底させること、自己採血を行い、頻回に血中Pheを測定すること、速やかに検査結果を得るために検査センターと連携をとること、妊娠前から血中Phe値を5mg/dl前後に保つことが必須である。

b) 滋賀県内のマターナルPKUハイリスク女性に主治医を介して手紙で連絡を取った。手紙は届いているが反応はなかった。この他、一般の啓発のためにマターナルPKUについて学会および雑誌に発表した。また、インターネットのホームページで解説した。しかし、マススクリーニング検査機関が得ている情報がとくに有用であるので各自自治体毎にマターナルPKUの発生を効果的に予防するためのプロジェクトをつくり最大限の努力をすべきである。

3. 分担研究課題：「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

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、 17α -OHP、代謝

異常症による検討を行った。代謝異常症では従来のガスリー法の他に酵素法が導入されてきている施設がある。そこで、従来のロイシン以外、バリン、イソロイシンの分枝アミノ酸を加えた異常検体を作成した。正確度テストでは見逃しがなく、この検査を開始したときに比べると著しい改善が見られていた。但し、測定に要した日数をみると、結果が報告されるまでに15日を要した施設1箇所あった。

昨年に引き続きTSHの標準品として、リコンビナント-hTSHを入手し、ELISA法にて使用可能か検討した。入手出来た3ロット(D50120, M21831, M22269)およびNIH-TSHと比較したが各ロット間にまだ差があり、安定した標準品として用いるにはまだ解決しなければならない問題点が存在することが明らかになった。

(2) 神経芽細胞腫の外部精度管理

本年度から、対象疾患に加えられ再度検討が開始された。年1回コントロール尿を用いて全国サーベイが行われた。検体、濾紙、測定機器の統一がまだ行われてなく、他のスクリーニングに比し検査施設が2倍近くあり、回収率が87%に止まっていた。公的機関による継続した外部精度管理、スクリーニング法の統一化が望まれる。

(3) 先天性副腎過形成症、クレチン症、先天性代謝異常症の内部精度管理

a. 先天性代謝異常症（フェニールケトン尿症、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従来から行われているガスリー法と酵素法によって行われている。このうちガスリー法について「代謝異常スクリーニングにおける内部精度管理の効果的実施のための手引き（案）」が作成された。内部精度管理検体と内部精度管理台帳が必要であり、それぞれの具体的使用方法、注意点が示された。また、ガスリープレート（生データ）を記録保持する方法もまとめられた。

b. ガラクトース血症の内部精度管理

ポトイラー法を改良し、濾紙からの酵素抽出効率の均一化、蛍光microplate readerによる半定量ならびに記録かを可能にした。この改良ポトイラー法を用い、実際のスクリーニングを行いその有効性が検討された。

c. クレチン症、先天性副腎過形成症の内部精度管理

昨年同様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。また血液濾紙検体採血日、血液濾紙検体の管理など「検査前の精度管理-検体管理」について検討された。TSH、F-T₄同時測定において、TBGに影響されないF-T₄測定法の検討が行われた。また精査時の甲状腺超音波検査の有用性、特に甲状腺の有無の鑑別法についても検討された。また、救急を要する先天性副腎過形成症スクリーニングの再採血・精査システムについての検討が行われ、採血機関・精査機関の連携に問題があり、改善の必要性が指摘された。

d. 内部精度管理標準検体の作成

クレチン症、先天性副腎過形成症について先天性代謝異常症の内部精度管理検体が作成され、全国44施設に配布され、内部精度管理に用いることが出来るようになった。

(5) マスクリーニング外部精度のためのネットワークの構築

通信ネットワークを用いた外部精度管理の中心とした施設間の情報交換の方法について検討された。情報インフラ整備が飛躍的に進歩し、インターネットを利用した技術情報交換のための施設間ネットワークの構築が進められた。セキュリティを含め可能性が検討された。

IV. 今後の研究方針および要望

分担研究者・研究協力者・内部評価委員および各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。

本研究班は、わが国において実施されている先天代謝異常症・内分泌疾患等マスクリーニング事業および神経芽腫スクリーニング事業に欠かせぬ存在の研究班であることは論をまたないであろう。円滑なスクリーニングシステムの維持、検査技術の向上、精度管理、追跡調査による問題点の把握と改善あるいは治療基準の見直し、検査技術者の質のレベルアップ、社会要請に基づく倫理的あるいは実施条件の検討、国民の苦しむ治療可能な疾患の新しいスクリーニング法の検討・開発および導入のための研究など、果してきた役割は大きく、今後も引き

続き公的マスキング事業が継続する限り、当研究班の存続が必要である。

本年度の研究班は、3年計画の2年目を迎えてさらに継続して行う必要のある主な研究について各分担研究班毎に箇条書とする。

1. 新しい対象疾患に関する研究

(1) 現行マスキング対象疾患の迅速な確定診断法の確立は、各都道府県における情報開示のシステムを含めて、より迅速な確定診断から速やかな治療開始ができるために各疾患についてさらに検討を進めてゆく。

(2) 新しい対象疾患としては、ウイルソン病、胆道閉鎖症、ムコ多糖症、有機酸代謝異常症について引き続き検討する必要がある。

(3) 二次スクリーニングあるいは確定診断のための対象疾患を中心とする遺伝子診断の応用を検討することも重要であり可能な限り研究を進めたい。

(4) マスキングに関する実施条件や倫理的問題も継続して検討し、現行のものであっても絶えず評価を行って行く必要がある。

2. 現行マスキング対象疾患の追跡管理と治療基準に関する研究

(1) 札幌市のマスキング追跡調査システムを一つのモデルと見なし、その機能を評価する。

(2) わが国のマスキング成績を英文で発表するシステムを確立し機能させる。

(3) 改訂したカットオフ値および治療基準の妥当性を評価する。

(4) 自治体毎にマターナルPKUのハイリスク女性について調査し、主治医を介して両親に連絡する。その結果に基づいて連絡不能なハイリスク女性数を把握する。

3. スクリーニングの継続的精度管理のあり方に関する研究

(1) クレチン症、先天性副腎過形成症の内分秘疾患、先天性代謝異常症、神経芽細胞腫の内部精度管理マニュアルが作成され、実施に移されている。今後の、酵素法の普及により先天性代謝異常症のスクリーニングが変わってくる。新しい進歩に合わせ、研究の継続が必須である。

(2) 精度管理は、技術者の技術の質の低下を防止しより精度の高いレベルを維持継続させる必要があり、マスキング事業が続く限り実施をおろそかにできない。日進月歩のスクリーニング方法の改良・開発も重要であり研究継続の必要がある。

謝辞：平成9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専門家のご尽力・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諸先生、諸技官および事務官の方々に厚く御礼を申し上げます。



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9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に関する研究

—平成9年度・総括研究報告書—

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ヵ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ヵ月児尿濾紙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継続して検討すること、(3)新しい対象疾患のマスキリング導入に関する有用な検査・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、倫理的条件などについて検討すること、(4)現行マスキリング対象疾患に一次スクリーニングから早期に確実な治療開始のための確定診断やシステムの確立を見直し検討すること、(5)遺伝子診断のマスキリングへの応用、(6)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、などを研究テーマの中に盛り込み、それぞれの専門家を分担研究者・研究協力者に加えて検討した。主研究課題「効果的なマススクリーニングの施策に関する研究」は、2年目となり、研究成果の实りがあったと考える。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. 新しい対象疾患に関する研究
(東邦大学医学部) | 青木継稔 |
| 2. 現行マススクリーニング対象疾患の追跡管理と治療基準に関する研究
(徳島大学医学部) | 黒田泰弘 |
| 3. スクリーニングの継続的精度管理のあり方に関する研究
(北里大学医学部) | 松浦信夫 |

上記各分担研究班の平成9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。3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10年2月14日(土):1998)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. 分担研究課題: 「新しい対象疾患に関する研究」

(1) 迅速な確定診断の確立

PKU/高フェニルアラニン血症の確定診断(成澤ら)法は、BH4投与により血中フェニルアラニンの低下する症例の存在、フェニルアラニン水酸化酵素の遺伝子変異による確定診断法が検討された。

日本人ウイルソン病の遺伝子変異とマススクリーニングの応用として、62/72アリル(93%)、28/40(70%)アリルの遺伝子変異が同定され、確定診断に有用であることが示された(山口ら、情水ら)。

メープルシロップ尿症(MSUD)の古典型が新生児早期に発症するため、早期診断・早期治療のシステムを構築する必要性が示された。

(2) ウイルソン病、ムコ多糖症、胆道閉鎖症、有機酸代謝異常症のスクリーニング法

ウイルソン病:6ヵ月から6歳児を対象としたウイルソン病スクリーニング検査システムを構築してパイロットスタディを実施した。2年間で約50,000名が実施し、5例の発症前例が発見された。尿セルロプラスミン測定による検討を引き続き行った(秋田、宮城、東京、神奈川、福井、徳島、香川、名古屋、熊本)。ムコ多糖症:新生児尿によるグリコサミノグリカンとクレアチニン比を測定し、日齢4、5の時期が適当と判断した(岐阜)。また、濾紙尿によるコンドロイチナーゼA/C消化法・DMB呈色反応の有用性を認めた(大阪)。胆道閉鎖症:便色調カラーカード法による1ヵ月健診記入提出法にて、3年間に約51,000名に実施し、8例が発見された。遅発例の存在があった(栃木、茨城)。有機酸代謝異常症:GC/MSによるスクリーニングの有用性も検討された。

(3) 検査マニュアルの作成

日本マススクリーニング学会と協力して現行新生児マススクリーニングについての検査マニュアルを作成した。

(4) 新しいスクリーニング導入に関する実施条件及び倫理的条件

現行の新生児マススクリーニングの受診児の両親に対するインフォームド・コンセントの内容と方法に関するアンケート調査を実施した。対象は、母親、スクリーニング専門家の両方であり、約 65%の母親は情報提供されていないとの認識であり、約 67%に同意を求められなかったとの結果であり、受診の説明と同意の必要性が認識された。

新しいスクリーニング導入に当たっての臨床的有効性と経済的効率を評価した。ムコ多糖症、ウイルソン病、有機酸代謝異常・高アンモニア血症について検討した。それぞれの疾患の有用性と問題点が明らかにされた。

マススクリーニングを実施する上での生命倫理的問題について、日本マススクリーニング学会員に調整を行った。口頭・文書による説明が望ましく、文書での確認・同意を必要とする者が多かった。検査検体の目的外利用は 80%が認めてよしとし、条件として同意あるいは第三者機関の判断が必要であるとした(三笠、祐川、清水、高柳ら)。

2. 分担研究課題：「現行マススクリーニング対象疾患の追跡調査と治療基準に関する研究」

(1) 自治体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モデルの構築、クレチン症マススクリーニング全国追跡調査票の改訂、およびわが国におけるマススクリーニング成績の英文発表方法の検討を行った(藤枝、猪股、青木、新美、芳野)。

a) 札幌市においてマススクリーニング関係機関の代表からなる連絡会議を組織し、マススクリーニングの追跡調査システムを確立した。また、集積される患者データベースはスクリーニング検査法、診断・治療法の改善に有用なことから、その研究目的、使用するデータ、発表方法を規定の様式で提出し、連絡会議の承認を得て情報を利用できるようにすることも承認された。

b) クレチン症マス・スクリーニングの全国追跡調査票の項目の簡略化および個人情報の保護を重視して追跡調査票を改訂した。改訂調査票の使用により全国調査の作業の軽減に繋がることが期待される。

c) 各疾患の頻度、マススクリーニングの有効性の評価(治療効果も含む)、新しいスクリーニング(パイロットスタディー)についての情報などを諸外国のそれと相互に利用できるようにするために、わが国のマススクリーニングの成績を英文で発表するシステムの確立を検討した。

(2) ガラクトース血症マススクリーニング検査のカットオフ値の再設定、クレチン症マススクリーニング検査陽性児の治療基準の再設定、クレチン症マススクリーニングにおける遊離 T4 ・ TSH 同時測定の有効性の確認、および先天性副腎過形成症マススクリーニング検査陽性児の確定診断における尿中プレグナントリオロン測定の有効性の確認を行った(青木、新美、猪股、諏訪、松尾)。

- a) 新生児マススクリーニングで発見された高ガラクトース血症Ⅰ型、Ⅱ型は、初回および再採血時に高値を示し、血中ガラクトースの最低値は 8mg/dl であった。ガラクトース血症マススクリーニング検査のカットオフ値として 8mg/dl は適切であることが確認された。
- b) 新生児マススクリーニングで発見されたクレチン症 198 例について検討した。即精検例では、1)初回 T S H が 30 μ U/ml 全血以上、2)初回 T S H が 30 未満ではチェックリストスコア 1 点以上あるいは大腿骨遠位端骨核未出現の症例、再採血例では、再採血 TSH が 20 以上、再採血 TSH が 20 未満では初回 TSH に比べ再採血 TSH が上昇している症例、以上は甲状腺機能が低下している症例が多く、精検初診時に治療を始めるべきであると考えられた。
- c) クレチン症マススクリーニング陽性児の初回濾紙血遊離 T4 測定の有用性を検討した。濾紙血遊離 T4 値は要治療となる甲状腺機能低下例を予測する手がかりとなり、精査医療機関受診前の対応や精査後結果判明までの機関の治療の要否の判断に有用と考えられた。
- d) 尿中プレグナントリオロン排泄量は、成熟児・未熟児を問わず、21 水酸化酵素欠損症と一過性高 17-OHP 血症の鑑別に有用であることが確認された。

(3) PKU 女性の管理法を確立し、マターナル PKU の予防対策を実施した(大和田、大矢、黒田)。

- a) PKU 女性が健常児を出産するためには、妊娠前に食事療法を徹底させること、自己採血を行い、頻回に血中 Phe を測定すること、速やかに検査結果を得るために検査センターと連携をとること、妊娠前から血中 Phe 値を 5mg/dl 前後に保つことが必須である。
- b) 滋賀県内のマターナル PKU ハイリスク女性に主治医を介して手紙で連絡を取った。手紙は届いているが反応はなかった。この他、一般の啓発のためにマターナル PKU について学会および雑誌に発表した。また、インターネットのホームページで解説した。しかし、マススクリーニング検査機関が得ている情報がとくに有用であるので各自治体毎にマターナル PKU の発生を効果的に予防するためのプロジェクトをつくり最大限の努力をすべきである。

3. 分担研究課題：「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

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 カ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 T S H、17 -OHP、代謝異常症による検討を行った。代謝異常症では従来のガスリー法の他に酵素法が導入されてきている施設がある。そこで、従来のロイシン以外、パリン、イソロイシンの分枝アミノ酸を加えた異常検体を作成した。正確度テストでは見逃しがなく、この検査を開始したときに比べると著しい改善が見られていた。但し、測定に要した日数をみると、結果が報告されるまでに 15 日を要した施設 1 箇所あった。

昨年に引き続き T S H の標準品として、リコンビナント-hTSH を入手し、ELISA 法にて使

用可能か検討した。入手出来た 3 ロット (D50120, M21831, M22269) および NIH-TSH と比較したが各ロット間にまだ差があり、安定した標準品として用いるにはまだ解決しなければならない問題点が存在することが明らかになった。

(2) 神経芽細胞腫の外部精度管理

本年度から、対象疾患に加えられ再度検討が開始された。年 1 回コントロール尿を用いて全国サーベイが行われた。検体、濾紙、測定機器の統一がまだ行われてなく、他のスクリーニングに比し検査施設が 2 倍近くあり、回収率が 87%に止まっていた。公的機関による継続した外部精度管理、スクリーニング法の統一化が望まれる。

(3) 先天性副腎過形成症、クレチン症、先天性代謝異常症の内部精度管理

a. 先天性代謝異常症(フェニールケトン尿症、ホモシチン尿症、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従来から行われているガスリー法と酵素法によって行われている。このうちガスリー法について「代謝異常スクリーニングにおける内部精度管理の効果的実施のための手引き(案)」が作成された。内部精度管理検体と内部精度管理台帳が必要であり、それぞれの具体的使用方法、注意点が示された。また、ガスリープレート(生データ)を記録保持する方法もまとめられた。

b. ガラクトース血症の内部精度管理

ポトイラー法を改良し、濾紙からの酵素抽出効率の均一化、蛍光 microplate reader による半定量化ならびに記録かを可能にした。この改良ポトイラー法を用い、実際のスクリーニングを行いその有効性が検討された。

c. クレチン症、先天性副腎過形成症の内部精度管理

昨年同様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。また血液濾紙検体採血日、血液濾紙検体の管理など「検査前の精度管理一検体管理」について検討された。TSH、F-T4 同時測定において、T BG に影響されない F-T4 測定法の検討が行われた。また精査時の甲状腺超音波検査の有用性、特に甲状腺の有無の鑑別法についても検討された。また、救急を要する先天性副腎過形成症スクリーニングの再採血・精査システムについての検討が行われ、採血機関・精査機関の連携に問題があり、改善の必要性が指摘された。

d. 内部精度管理標準検体の作成

クレチン症、先天性副腎過形成症について先天性代謝異常症の内部精度管理検体が作成され、全国 44 施設に配布され、内部精度管理に用いることが出来るようになった。

(5) マススクリーニング外部精度のためのネットワークの構築

通信ネットワークを用いた外部精度管理の中心とした施設間の情報交換の方法について検討された。情報インフラ整備が飛躍的に進歩し、インターネットを利用した技術情報交換のための施設間ネットワークの構築が進められた。セキュリティを含め可能性が検討された。

・今後の研究方針および要望

分担研究者・研究協力者・内部評価委員および各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。

本研究班は、わが国において実施されている先天代謝異常症・内分泌疾患等マススクリーニング事業および神経芽腫スクリーニング事業に欠かせぬ存在の研究班であることは論をまたないであろう。円滑なスクリーニングシステムの維持、検査技術の向上、精度管理、追跡調査による問題点の把握と改善あるいは治療基準の見直し、検査技術者の質のレベルアップ、社会要請に基づく倫理的あるいは実施条件の検討、国民の苦しむ治療可能な疾患の新しいスクリーニング法の検討・開発および導入のための研究など、果してきた役割は大きく、今後も引き続き公的マススクリーニング事業が継続する限り、当研究班の存続が必要である。

本年度の研究班は、3年計画の2年目を迎えていてさらに継続して行う必要のある主な研究について各分担研究班毎に箇条書とする。

1. 新しい対象疾患に関する研究

(1) 現行マススクリーニング対象疾患の迅速な確定診断法の確立は、各都道府県における情報開示のシステムを含めて、より迅速な確定診断から速やかな治療開始ができるために各疾患についてさらに検討を進めてゆく。

(2) 新しい対象疾患としては、ウイルソン病、胆道閉鎖症、ムコ多糖症、有機酸代謝異常症について引き続き検討する必要がある。

(3) 二次スクリーニングあるいは確定診断のための対象疾患を中心とする遺伝子診断の応用を検討することも重要であり可能な限り研究を進めたい。

(4) マスクリーニングに関する実施条件や倫理的問題も継続して検討し、現行のものであっても絶えず評価を行って行く必要がある。

2. 現行マススクリーニング対象疾患の追跡管理と治療基準に関する研究

(1) 札幌市のマススクリーニング追跡調査システムを一つのモデルと見なし、その機能を評価する。

(2) わが国のマススクリーニング成績を英文で発表するシステムを確立し機能させる。

(3) 改訂したカットオフ値および治療基準の妥当性を評価する。

(4) 自治体毎にマターナル PKU のハイリスク女性について調査し、主治医を介して両親に連絡する。その結果に基づいて連絡不能なハイリスク女性数を把握する。

3. スクリーニングの継続的精度管理のあり方に関する研究

(1) クレチン症、先天性副腎過形成症の内分泌疾患、先天性代謝異常症、神経芽細胞腫の内部精度管理マニュアルが作成され、実施に移されている。今後の、酵素法の普及により先天性代謝異常症のスクリーニングが変わってくる。新しい進歩に合わせ、研究の継続が必須である。

(2) 精度管理は、技術者の技術の質の低下を防止しより精度の高レベルを維持継続させ

る必要があり、マススクリーニング事業が続く限り実施をおろそかにできない。日進月歩のスクリーニング方法の改良・開発も重要であり研究継続の必要がある。