

平成10年度厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）  
分担研究報告書

マススクリ - ニングの見逃し等を予防するシステムの確立に関する研究

分担研究：マススクリ - ニングの精度保証システムの確立に関する研究

分担研究者 黒田泰弘（徳島大学医学部附属病院長）

### 研究要旨

新生児マススクリ - ニング検査における見逃しを予防するために検査前，検査，および検査後のマススクリ - ニングシステムを見直すとともにコンピュータ化を試みた。2,000g以下の低出生体重児の2回目の採血が41.5%の施設で実施されていなかった。デ - タ解析と内部精度管理のための全国統一ソフトの作成とデ - タ処理システムのネットワーク構築とに着手した。新生児マススクリ - ニングでの見逃し例を全国規模で調査し，その原因の徹底分析を開始した。

### 研究協力者

青木菊麿	(女子栄養大学)
芦田信之	(大阪大学医学部保健学科)
猪股弘明	(帝京大学市原病院小児科)
梅橋豊藏	(化学及血清療法研究所)
住吉好雄	(横浜市愛児センター)
立花克彦	(神奈川県立こども医療センター)
辻 昭夫	(昭和大学薬学部)
福土 勝	(札幌市衛生研究所)
松浦信夫	(北里大学医学部小児科)

### 研究目的

新生児マススクリ - ニングシステムの精度を維持・管理して見逃し等を予防するためには採血から治療までの個々のプロセスにおけるきめ細かな方針を決めなければならない。またマススクリ - ニングの全検査プロセスにおいて可能なかぎりコンピュータ処理を行うことは有用であり，このための全国統一ソフトの制作が望まれる。

そこで，本分担研究班は新生児マススクリ - ニング諸機関で必要な，検査前精度管理のための統一基準の作成，検査の精度管理としてデ - タの解析・内部精度管理処理システム及び判定・連絡システムのコンピュータプログラムの開発，検査後精度管理のための統一基準とフロ - シ - トの作成，迅速な確定診断・治療開始のための統一基準の作成を実施し，統合的な精度保証システムを確立することを目的とする。

### 研究方法および結果

#### 1. スクリ - ニング検査前精度管理

##### 1) スクリ - ニング検査前の精度管理 - 採血日齢と検査値 -

スクリ - ニング検査実施要項では，検査のための採血日は5～7日目となっているが，全国53検査機関からのアンケート調査結果では，4日～6日目に約93%が採血されていることが確認された。そこで，生後4日～6日目採血検体におけるスクリ - ニングで検査値上の問題がないかを確認するため，TSH，17-OHP，Phe，BCAAの4項目について，出生体重2500g以上の正常児について採血日齢毎の測定値を調べた。

日齢3日～8日目の各出生日毎の測定デ - タを比較したところ，各項目とも採血日齢の違いによる差は殆ど見られなかった。特に，4日～6日目については，極めて類似した測定値分布であり，生後4日～6日目採血の妥当性が確認できた。

一方，出生体重2000g以下の未熟児については，2回採血のガイドラインがあるが，41.5%が守られておらず，特に，公的医療機関においてその傾向が強い。フィ - ドバック機構未成熟によるTSH遅発上昇クレチン症等のことを考慮すると，ガイドライン通りの採血について指導改善が必要である。

#### 2. スクリ - ニング検査の精度管理

##### 1) 新生児マススクリ - ニングのデ - タ解析・内部

精度管理プログラムの開発 - 酵素免疫測定法とマイクロプレ - ト酵素法のデ - タ解析と内部精度管理 -

新生児マススクリ - ニング検査実施施設におけるクレチン症と先天性副腎過形成症の酵素免疫測定法とフェニルケトン尿症の先天性代謝異常症のマイクロプレ - ト酵素法によるデ - タの解析と両方法の内部精度管理システム構築のための全国統一ソフトの作成を試みた。本統一システムの使用により、プログラムの相違による濃度換算結果の差を解消して施設間でのデ - タの比較が可能になる。また各検査項目毎の内部精度管理基準を統一することができ、全国の検査施設の検査能力水準を一定以上に保つことも可能となる。今年度は全国の新生児スクリ - ニング検査実施施設のデ - タ解析と内部精度管理の現状分析、本統一システムに必要な機能の仕様検討、システム概要設計と詳細設計の一部を行った。

2) スクリ - ニング・デ - タ処理システムのネットワーク化への可能性

スクリ - ニング検査において、コンピュータ・ネットワークを用いた検査施設間での検査技術の情報交換は「見逃しのないスクリ - ニングシステムの確立」に有用な手段と考えられるが、その効果の大きさは交換される情報量すなわち参加施設数に比例する。これまでスクリ - ニング・ネットワークの公開実験を実施してきたが、各検査施設毎に大きく異なる環境が障害となり、専用機能の追加開発に着手できなかった。そこで、本年度はスクリ - ニングの見逃しを減少させることを目的に「スクリ - ニングデ - タ処理システム」の研究と検査デ - タ解析プログラムの基本仕様の統一化を試みた。これに伴ってスクリ - ニング・ネットワークについても外部精度管理など専用機能整備の可能性が広がった。また、一方においてパーソナルコンピュータ基本仕様の大規模な変更が原因となり、将来に渡るネットワークの運営・維持には現行ネットワークシステムも再設計が避けられない状況にある。今後、医学情報保護やネットワークセキュリティ - の確立、有用なデ - タ処理方法など応用技術を含めて研究を継続してゆく必要がある。

3. スクリ - ニング検査後の精査管理

1) 新生児マススクリ - ニングで発見されなかった原発性クレチン症の全国調査中間報告

新生児マススクリ - ニングで発見されなかったクレチン症症例に対しての全国アンケート調査を行った。検査機関または自治体65施設、医療機関1,368施設に対する一次調査で、発見漏れクレチン症症例の経験有りととの返信が23施設から28例あった。二次調査の結果、該当症例が13例あった。10例は非該当、5例は調査中である。該当例中2例は産科での検体取り違い、10例はTSH遅発上昇型のクレチン症であった。1例は再採血時の静脈採血で見つかった。対策案として、産科採血時の注意、スクリ - ニングと精査結果とのギャップに注意。TSH遅発上昇型は、とくに合成障害性に多く、病態からはマススクリ - ニングでの発見の限界と考えられ、臨床医への啓発を要する。極軽症例も発見するメリットと偽陽性例を増加させるデメリットとの兼ね合いは検討すべきことである。

2) 新生児マススクリ - ニングで発見されなかった先天性副腎過形成症例の全国調査中間報告

新生児マススクリ - ニングで発見されなかった先天性副腎過形成の症例の全国アンケート調査を行った。ハガキによる第一次調査及び、文献などの検討で、10例が把握され、これらの症例について二次調査を行った。その結果、1例はスクリ - ニング開始以前、1例は他疾患であり、対象から除外した。残る8例のうち2例は、マススクリ - ニングは受けていたが副腎過形成の検査が行われていなかった。残る6例はマススクリ - ニングの結果は正常であった。6例中4例は外性器異常、1例は塩喪失症状、残る1例は家族検索で発見されていた。病型は塩喪失型2例、単純男性化型3例、非古典型疑1例であった。これらの例の濾紙血17OHPは、比較的高くてカットオフ値に近いものもある一方、全くの正常値や、同時採血検体での血清17OHP値と大幅に乖離するものもあった。これらの例についてはさらに詳細な調査を行うが、いずれにせよ、クレチン症と同様、現行のマススクリ - ニングでは発見されない症例が少なからず存在することは注意を要する。

3) T<sub>4</sub>, TSH同時スクリーニング - 二次性甲状腺機能低下症と一過性中枢性甲状腺機能低下症 -

T<sub>4</sub> (FT<sub>4</sub>), TSH同時スクリーニングは札幌市並びに神奈川県において実施されている。札幌市において1978年から91年までに行われたスクリーニング23.8万人中4名(6万人に1人)の二次性甲状腺機能低下症と一過性中枢性甲状腺機能低下症が発見された。一方、神奈川県においては128.4万人のスクリーニングにより17例(9.2万人に1人)の頻度で発見されている。下垂体機能は多様でTSH (TRH) 単独欠損から、GH, プロラクチンなど複数の異常をともなうものもあり、中枢神経系の奇形を伴っている症例も含まれていた。この過程でコントロール不良なバセドウ病の母親より出生した一過性中枢性甲状腺機能低下症の新しい病態が発見された。頻度、予後から考え、全国的に普及すべきと考える。

4) マスクリーニングで見逃されたホモシスチン尿症患者における分子遺伝学的検討

マスクリーニングで見逃された兄と見逃された妹のホモシスチン尿症同胞例において見逃しの原因を明らかにするためにシスタチオニン合成酵素の分子遺伝学的検討を行った。兄妹共に母親由来のH65Rと父親由来のG116Rの複合ヘテロ接合体であり、CBS遺伝子の遺伝子型は全く同一であった。この結果から、この兄妹例における新生児期の血中メチオニン値の違いは、シスタチオニン合成酵素以外のメチオニン代謝関連酵素の新生児期における発達速度の差によるものと考えられ、ホモシスチン尿症の同胞をもつハイリスク新生児においては、現行新生児マスクリーニング検査が正常であっても、注意深い経過観察を行い、できるだけ早期に酵素診断や遺伝子診断を行うことが必要である。

#### 考察

新生児マスクリーニング検査において見逃しを予防するためには採血から治療までの個々の過程におけるきめ細かな方針を決めるとともにそれを厳守することが第一である。また、発見された患児のフォローアップ調査結果に基づいてその方針の見直しも実施しなければならない。さらに新しい検査方法、

新しい機器および新しいシステムの導入も考慮しなければならない。

検査のための採血日は、正常新生児では生後5~7日目と定められている。最近、出産後の退院日が早まるにつれて採血が生後3,4日目とされる場合がある。本研究結果からは生後3~8日目、とくに、生後4~6日目採血は妥当であることが確認された。しかし、出生体重2,000g以下の低出生体重児は、生後1カ月後か体重が2,500gに達した時期に2回目の採血をすることになっているが41.5%の施設で実施されておらず指導改善が必要である。

全国各自治体のマスクリーニング検査施設で用いられている検査法、検査機器、単位、カットオフ値などは必ずしも同一でなく全施設間でデータを比較することができない。データ解析と内部精度管理のための全国共通ソフトを作成するとともにデータ処理システムのネットワークを構築すれば全国検査施設の検査能力を一定水準以上に保つことが容易になる。本年度はシステム概要設計と詳細設計の一部を行ったばかりであるが来年度以後の発展が期待できる。

全国アンケート調査により新生児マスクリーニングで見逃されなかったクレチン症と先天性副腎過形成の症例が見出された。発見されなかった原因を徹底的に分析してその結果をマスクリーニング検査システムの改善に役立てなくてはならない。

札幌市と神奈川県でクレチン症の新生児マスクリーニングにT<sub>4</sub>とTSHの同時測定が実施され、それぞれ6万人に1人と9.2万人に1人の頻度で二次性甲状腺機能低下症と一過性中枢性甲状腺機能低下症の患児が発見された。T<sub>4</sub>測定の導入には、有効性、費用/効果分析などマスクリーニングの施行に関するガイドラインに沿って十分な検討がなされなければならない。

ホモシスチン尿症の新生児マスクリーニングでは、同一変異遺伝子型であっても、マスクリーニングで見逃される例があり、ホモシスチン尿症の同胞をもつハイリスク新生児においては、現行新生児マスクリーニング検査が正常であっても、注意深い経過観察を行い、できるだけ早期に酵素診断や遺

伝子診断を行うことが必要である。また、マススクリーニング検査でホモシスチン尿症患者の見逃しを予防するためには、血中ホモシスチン値などを指標にした新しいスクリーニング法の確立が必要である。

#### 結論

新生児マススクリーニング検査での見逃しを予防

するためのポイントは、採血から治療までの各過程における木目細かい方針を定め、厳守させる、コンピュータ処理およびコンピュータ・ネットワーク構築により各過程の全国統一を図る、見逃し例を徹底分析して各過程の改善・刷新を実施することである。