

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

マスキ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：効果的なマスキング事業の実施に関する研究

分担研究者 青木継稔（東邦大学医学部第二小児科教授）

研究要旨

効果的なマスキング事業の実施に関する研究として、(1) 現行新生児マスキング対象疾患の一次スクリーニングから確定診断・治療開始期間の短縮化や問題点への対応 - 今年度はPKU・MSUDなどのアミノ酸代謝異常症 -、(2) 現行新生児マスキング実施後のフォローアップ（追跡）に関する研究 - 倫理的問題を含めて -、(3) マスキングの新しい対象疾患に関する研究、とくに、 ウィルソン病、 有機酸代謝異常症、 ムコ多糖症、 胆道閉鎖症など、をテーマに今年度から3年間の予定で研究をスタートした。それぞれのテーマ毎に研究が進められ、実りある成果が得られた。

研究協力者

| | |
|-------|---------------------------------|
| 荒島真一郎 | (北海道教育大学札幌校) |
| 高田五郎 | (秋田大学医学部小児科) |
| 大浦敏博 | (東北大学医学部) |
| 青木継稔 | (東邦大学医学部第二小児科) |
| 清水教一 | (東邦大学医学部第二小児科) |
| 北川照男 | (東京都予防医学協会) |
| 坂 京子 | (名古屋市立大学医学部小児科) |
| 重松陽介 | (福井医科大学小児科) |
| 伊藤道徳 | (徳島大学医学部小児科) |
| 遠藤文夫 | (熊本大学医学部小児科) |
| 成澤邦明 | (東北大学大学院医学系研究科 小児医学講座遺伝病学分野) |
| 大和田操 | (日本大学医学部小児科) |
| 芳野 信 | (久留米大学医学部小児科) |
| 三笠洋明 | (徳島大学医学部衛生学) |
| 青木菊麿 | (女子栄養大学小児保健学) |
| 田中あけみ | (大阪市立大学医学部小児科) |
| 折居忠夫 | (中部学院大学人間福祉部・ 岐阜大学医学部小児科) |
| 松井 陽 | (筑波大学医学部小児科) |
| 山口清次 | (島根医科大学小児科) |
| 久原とみ子 | (金沢医科大学総合医学研究所 人類遺伝学部門生化学) |
| 高柳正樹 | (千葉県こども病院小児科・代謝科) |
| 吉田一郎 | (久留米大学医学部小児科) |

療成績など世界をリードしている。しかし、現行マスキング対象疾患（PKU、MSUD、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症、クレチン症、先天性副腎過形成症）における見逃し例、あるいはスクリーニングされてもスクリーニング検査機関と採血機関や治療機関、保護者との連携が悪かったりして確定診断あるいは治療開始の遅れが懸念される例がある。また、現行のマスキング法の技術的な限界があり、他の良い方法も模索され続ける必要がある。また、現行マスキングにて発見された症例のフォローアップの重要性が数多く報告され、フォローアップにより、ヒスチジン血症の除外やPKU・ホモシスチン尿症などの治療指針の見直しなどがなされてきた。さらに、近年は、マターナルPKUの問題がクローズアップされている。個人のプライバシーの守秘義務・倫理面への配慮から今後のフォローアップのあり方について検討課題となっている。また、本研究班において、今後のわが国におけるマスキング事業の対象疾患の拡大を図るべく新しい対象疾患の導入の諸条件を検討することも重要な課題である。マスキングの新しい対象疾患は、ウィルソン病、有機酸代謝異常症、ムコ多糖症および胆道閉鎖症の4疾患群を選び、基礎的検討、パイロットスタディなどを行った。新しい対象疾患についてはこの3年間で結論を出して実施の是非についても提言したい。

研究目的

わが国における新生児マスキング事業は、100%を越える受診率があり広く普及し、技術や治

研究方法および結果

(1) 現行新生児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確定診断・治療開始時期の短縮化や問題点への対応；

平成10年度は、アミノ酸代謝異常症、とくにPKU、MSUDについて検討した。成澤らは、PKU/高フェニルアラニン血症を示す患児の鑑別に関する研究 BH₄反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損症を中心に、と題して研究した。フェニルアラニン水酸化酵素欠損による高フェニルアラニン血症患者のなかに、ヒドロピオプテリン (BH₄) に反応を示す例があり、PKU のフェニルアラニン制限食の補助療法薬として使用される可能性を示唆した。大和田らは、現在新生児マススクリーニングにおいてアミノ酸代謝異常に用いられている Guthrie法の欠点を補うために、高速クロマトグラフィー (HPLC) 短時間法にてパイロットスタディを10施設にて実施した。本法が将来的にGuthrie法にとって代る方法になることを示唆した。芳野は、新生児マススクリーニング対象疾患のなかで救急を要するMSUD、ガラクトース血症についての一次スクリーニングから治療開始までの間の問題点と対策について分析した。検査機関、採血機関および精密検査治療機関の緊密な受け入れ体制や情報交換などのシステム整備の重要性が述べられて治療開始の遅れを防ぐ必要があるとした。

(2) 現行新生児マススクリーニング実施後のフォローアップ (追跡) に関する研究 倫理的問題を含めて；

青木 (菊)、三笠らは、現行新生児マススクリーニングが開始された当初から発見された症例に対する追跡調査が今日まで継続されてきた。主に厚生省心身障害研究の一環として追跡調査が実施されてきたが、厚生省心身障害研究の消滅 (平成10年度から) があり、厚生科学研究による応募性の研究となり、発見された症例に対する追跡調査法が大きく変容してきた。とくに、小児慢性特定疾患事業の中で、この追跡調査を実施する方向で検討されているが、最近の個人情報保護の立場や成績の詳細な記載協力などが次第に得られにくくなっており、追跡調査自体が困難になりつつある。倫理面を含めた追跡調査のあり方についてアンケート調査を実施し、個人情報

報を保護しながら、全国レベルでの追跡調査の体制の確立が必要であることを確認した。

(3) マススクリーニングの新しい対象疾患に関する研究；

ウイルソン病は、3歳児を中心に1~7歳児を対象に全国9研究協力施設 (札幌、秋田、仙台、東京、神奈川、名古屋、福井、徳島、熊本) においてパイロットスタディを実施した。採血によるスクリーニングは約6万名に実施され5名の本症患者の発見があり、尿によるスクリーニングは約5万名に実施され2名の患者の発見があった。

有機酸代謝異常症は、5施設 (千葉、金沢、島根、久留米、福井) において、主に、新生児濾紙尿あるいは原尿を用いてGC/MS分析法を中心にパイロットスタディが実施された。メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症のほかシトルリン血症など色々な疾患が発見されて有用性が証明された。

ムコ多糖症は、2施設 (岐阜、大阪) において検討された。乳児早期から6か月児尿を用いて、DMB (ジメチルメチレンブルーの呈色反応) 法にてパイロットスタディが実施されている。約9万検体にて一次スクリーニング陽性率は、約1.7~2.9%であったが患者の発見に至っていない。

胆道閉鎖症は、松井らにより発表された便色調カラーカード法によりパイロットスタディが実施された。すでに、何例かの患児が発見されている。

考察および結論

本研究班の主研究課題名は、「マススクリー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 (主任研究者・黒田泰弘教授)」であり、分担研究課題として、「効果的なマススクリーニング事業の実施に関する研究」を採用いただいた。上述のごとく、(1)現行新生児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確定診断・治療開始期間の短縮化や問題点への対応というサブテーマにより、一次スクリーニング陽性例の速やかな確定診断から早期治療をより迅速に行うことが重要と考え研究した。とくに、MSUDやガラクトース血症などの新生児早期発症の救急疾患の対応が重要であり、手遅れにならない対応のためのシステム化が検討された。また、見逃し例の減少、迅速な診断への対応のための新しい検査システムや方法の開発が重要であり

Guthrie法以外のHPLC法の有用性が検討された。
(2)現行新生児マススクリーニング実施後のフォローアップ（追跡）に関する研究は、倫理的な問題を含めて今後の重要性が確認された。(3)マススクリーニングの新しい対象疾患に関する研究は、ウイルソン病において幼児期中心のパイロットスタディにて7例の患者の発見があり、有用性が示唆された。
有機酸代謝異常症は、メチルマロン酸血症、プロ

ピオン酸血症のほかに多くの代謝異常の発見があり新生児尿によるスクリーニングの有用性がクローズアップされた。ムコ多糖症は、新生児尿、1か月児尿あるいは6か月児尿のいずれかで行うか、パイロットスタディにおける患者の発見に努めることが重要である。胆道閉鎖症スクリーニングは簡便な方法であり、今直ちに導入することも可能であると考える。