

平成11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

分担研究：効果的なマススクリーニ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学教室教授）

研究要旨

効果的なマススクリーニング事業の実施に関する研究として、(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・治療開始期間が適切かどうか、問題点はないか、問題点への対応をいかにすべきか等を 現行アミノ酸代謝異常症の一次・二次スクリーニング法としてHPLC法導入の検討、フェニルケトン尿症（PKU）におけるテトラヒドロピオプテリン反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損症の疾患概念の確立とマス・スクリーニングにおける問題点、メープルシロップ尿症（MSUD）の発見から治療開始までの時間差と予後についての検討を行った。(2) 現行新生児マス・スクリーニング実施のフォローアップ（追跡）に関する研究は、今後の追跡調査のあり方について検討した。(3) マス・スクリーニングの新しい対象疾患に関する研究は、ウイルソン病、有機酸代謝異常症、ムコ多糖症、胆道閉鎖症、の4疾患についてパイロット・スタディを行い、マス・スクリーニング導入等の条件をも検討した。

研究協力者

藤田晃三，福士 勝（札幌市衛生研究所）  
田村正秀，市原 侃（北海道立衛生研究所）  
高田五郎（秋田大学医学部小児科）  
大浦敏博（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野）  
清水教一（東邦大学医学部第二小児科）  
北川照男，鈴木 健（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（福井医科大学看護学科）  
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）  
吉田一郎（久留米大学医学部小児科）  
山口之利（東邦大学医学部第二小児科）

研究目的

わが国における新生児マススクリーニング事業は、100%を越える受診率があり広く普及し、技術や治療成績など世界をリードしている。しかし、現行マススクリーニング対象疾患（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、現行のマススクリーニ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、現行マススクリーニ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方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、本研究において、今後のわが国におけるマススクリーニ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。マススクリーニングの新しい対象疾患は、ウイルソン病、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。

#### 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：

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症に対し多く用いられているGuthrie法の欠点を補うために、高速クロマトグラフィ（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。本法が将来的に一次スクリーニングおよび二次スクリーニングに対してGuthrie法にとって代る方法になることを示唆した。

成澤らは、PKU・高フェニルアラニン血症の一次スクリーニングから確定診断・治療開始までの問題点を検討中に、テトラヒドロピオプテリン反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損症の存在を見出した。本症は、低フェニルアラニン食のみでは血中フェニルアラニン濃度が正常化せずにテトラヒドロピオプテリン（BH<sub>4</sub>）投与に反応するものである。

PKUマススクリーニング陽性例の確定診断のために、BH<sub>4</sub>負荷試験において十分な注意が必要であることを示唆した。

芳野らは、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。とくに12例のメープルシロップ尿症の神経学的予後因子の中で発見から治療開始までの時間差がどの程度の重みをもつかを検討した。その結果、生後6ヶ月までのロイシン耐容量が有意の、また治療開始前血中ロイシン値と神経症状持続時間が有意の傾向がある因子と判定されたが、治療時間差は両群間に有意差を認めなかった。このことから、治療開始の遅滞が神経学的予後に影響を与えると言う仮説を支持する結果は得られなかったが、生命予後に関してはさらに検討の

余地がある。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）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。今年度は、今日まで追跡調査が継続されてきたが、最近個人情報保護の立場から追跡調査が次第に困難になりつつある。そこで、これまで追跡調査に協力の得られた医師を対象に、追跡調査の必要性などについてアンケート調査を実施した。その結果、追跡調査の必要性には98%の支持が得られ、同時に個人情報保護への配慮が96%の医師から求められた。今後は個人情報を保護しながら、いかにして追跡調査が可能であるかを検討する必要があるとした。

(3) マ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。現在までに、採血によるスクリーニングは約7万名に実施され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6万名に実施され3名の患者の発見があった。清水・三笠らはウイルソン病マススクリーニングの有効性について検討し、発症前診断の予後調査実施し良好な成績を示した。中山・市原・田村らは、本症

の尿中へム代謝産物を指標とした早期診断法の有用性を検討した。セルロプラスミン低値例の遺伝子診断法については、東邦大グループ（清水，青木ら）および札幌衛研グループ（藤田・福士ら）により確定診断法としての有用性が示された。

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。重松らは，ESI-MS /MS新生児代謝異常マススクリーニングの有用性を検討するために，パイロットスタディ地域を昨年度までの福井県を中心とした体制から，本年度後半には広島県，徳島県にも拡大し，月間スクリーニング件数が約3,000検体と増加し，累積検査件数は44,653検体に達した。スクリーニングにより見いだされた患者は未だプロピオン酸血症1例のみである。シトルリンの持続的低値によりオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症とカルバミルリン酸合成酵素欠損症のスクリーニングを試みており，要再検率は約0.1%である。少数のこれら患者濾紙血でのシトルリン低値は確認できた。新生児期発症のシトルリン血症では，シトルリンの異常高値により容易にスクリーニング出来た。

山口らは，血液濾紙を用いたGC/MSによる酸化異常症のスクリーニング法を開発検討し，微量な検体を用いた簡便な脂肪酸分析が行い得ることを示した。

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）法にパイロットスタディが実施されている。1993年10月から1999年12月までの結果をまとめる。1次スクリーニング総数は108,173検体，陽性は1,877

（1.7%）。2次スクリーニングは1,436（1436/1877=77%）について行い，DMB法で陽性となった85検体はウロン酸法で再検したが，全て陰性であった。まだパイロットスタディにおける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。茨

城県では，1999年度から県の事業として，本症のマススクリーニングを開始した。2名の胆道閉鎖症患児（生後70日と生後75日）が発見され，手術が実施された。

#### 考察および結論

本研究班は，平成10年度から3年間の研究期間予定で開始された。平成11年度は，2年目に入り研究が大きく進展した。

本研究班の主研究課題名は，「マススクリーニングの見逃が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」を採用いただいたものである。以下，サブテーマ毎に現状を考察し結論を記載することにした。

(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ている。アミノ酸代謝異常症（新生児濾紙血を用いてPKU，MSUD，ホモシスチン尿症をマススクリーニング）は，全国の多くの施設において一次スクリーニング法としてGuthrie法が採用されて，二次スクリーニング法にHPLC法を導入している。一次スクリーニングおよび二次スクリーニング（再検査）に対して，HPLC法短時間法は定量的であり近い将来に導入する必要があることを示唆した。HPLC法は，簡便となり短時間で結果を出せるような方法が改良され，定量的であり，確実さが増加し有用である。

成澤らおよび大和田らは，PKUや高フェニルアラニン血症の一次スクリーニングから確定診断・治療開始までの期間など，ほぼ満足した結果が得られているとしている。しかし，低フェニルアラニン食療法の無効な症例には，BH<sub>4</sub>負荷試験を早期に実施して，BH<sub>4</sub>代謝異常やBH<sub>4</sub>反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損症の鑑別が重要である。新生児マススクリーニング対象疾患のなかには，新生児期からすでに重篤な症状を呈するメープルシロップ尿症，ガラクトース血症および先天性副腎過形成症が含まれるため，一次スクリーニングがから確定診断・治療開始が迅速に行われなければならない。今回は，

メーブルシロップ尿症12例の分析がなされ、検査機関、採血機関および精密検査・治療機関の緊密な連携・システム整備の重要性が指摘され治療開始の遅れを防ぐ必要があると結論した。

(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

最近、個人情報保護の立場から、従来実施されてきた先天代謝異常症の追跡調査が困難になりつつある。今後は倫理的な面から個人情報を保護しながら、どのような方法で追跡調査するかが重要な課題である。とくに、全国レベルにおける追跡調査体制の確立が急務といえよう。

(3) マ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、幼児期を中心に血液および尿によるスクリーニングパイロット・スタディが全国

9施設で実証され、約13万名の検査にて約10名の患者の発見があった。また、本症スクリーニングの有用性が示された。有機酸代謝異常症は、メチルマロン酸血症、プロビ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示唆された。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。6か月児尿については、10万検体のパイロットスタディが実施されたが患者の発見はなかった。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える。新しい対象疾患については、次年度はパイロットスタディを引き続き実施することと、スクリーニング導入の条件についてさらに検討を行う必要がある。