

データ解析・内部精度管理プログラムの開発は全国の検査施設における検査精度のレベル向上に大きく寄与するものである。

3)システム概要設計と詳細設計

上記2)の仕様をもとにコンピュータプログラムを開発するため、コンピュータプログラム開発を専門とする会社に対して、そのシステム概要設計と詳細設計を行わせた。

平成10年度に新生児マススクリーニングの酵素免疫測定法とマイクロプレート酵素法のデータ解析・内部精度管理プログラム開発のためのシステム概要設計と詳細設計を終了することができたことから、

平成11年度にはプログラム製造、運用試験を行い、全国のスクリーニング実施施設で本格使用が可能となる。

結論

新生児スクリーニングで使用する酵素免疫測定法やマイクロプレート酵素法のデータ解析・内部精度管理システム統一版の開発と使用により、全国のマススクリーニング検査実施機関の検査精度の向上ばかりでなく、全国どこの検査機関でも同レベルの高精度な検査を提供できるようになる。

分担研究：マスキングの精度保証システムの確立に関する研究

スクリーニング・データ処理システムのネットワーク化への可能性

研究要旨

スクリー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技術情報の交換はスクリーニングテストの外部及び内部精度管理に有用であり、「見逃しのないスクリーニングシステムの確立」に必要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。我々はスクリーニング・ネットワークの公開実験を継続してきたが、各検査施設毎に大きく異なるコンピュータ導入にかかわる環境の差が障害となり、全スクリーニング施設を補うことができなかった。しかし、本年度厚生科学研究においてスクリーニングの見逃しを減少させることを目的に「スクリーニングデータ処理システム」の研究が実施される事となり、検査データ解析プログラムの基本仕様の統一化が進められる事となった。これに伴ってスクリーニング・ネットワークについても内部・外部精度管理などの専用機能整備の可能性が広がった。このためには、適切な情報交換を可能とするコンピュータネットワークのシステム設計及び運営維持の具体案が研究されねばならない。また、今後、医学情報の保護や情報処理への倫理規程の拡大、ネットワーク・セキュリティの問題、有用なデータ処理技法の確立など応用技術を含めて広範囲に研究を展開してゆく必要がある。

研究協力者

芦田信之 (大阪大学医学部保健学科)
稲岡一考, 中山雅弘
(大阪府立母子保健総合医療センター検査科)
福士 勝 (札幌市衛生研究所)
宮井 潔 (甲子園大学栄養学部教授)
渡辺倫子, 成瀬 浩 (東京総合医学研究所)

研究目的

スクリーニング検査は、①対象疾患の見落とし率の減少（軽度疾患の発見）と②再採血・偽陽性率の減少という相反する要求を満たす必要がある。加えて、近年の検査法の高感度化はカットオフ値の低濃度化傾向を促進し、検査結果の評価に一層の注意を要するようになった。我々は、かねてより厚生省心身障害班研究「精度管理に関する研究」を通じて、新しい精度管理の方法として「コンピュータ・ネットワークを用いた外部精度管理」の有用性を示してきた。一方、各自治体の検査施設では、「より望ましいスクリーニング検査のあり方」を求めて新しい検査法導入のための検討が日々行われており、全国規模での検査水準の維持・統一のためには、検査施設間の技術情報の交換が重要である。我々は、この意味においても「コンピュータ・ネットワークを用いた施設間情報交換システム」の必要性を提唱してきた。以上の事から、「見逃しのないスクリーニングシステムの確立」のためには、全国スクリーニング施設を結ぶコンピュータネットワークシステムの

構築が極めて効果的だと言える。しかし現実には、検査施設毎に使用するデータ解析プログラムが異なるため、施設間の詳細な比較検討を行うことが困難であった。加えて、各施設が所有するコンピュータシステムの相違からネットワークの構築やアプリケーションの開発にも困難を極めた。今回、厚生科学研究において「見逃しのないスクリーニングシステムの確立」を目的としたスクリーニングデータ処理システムの設計が行われる事となり、情報処理に関しても統一環境の確立へ一歩前進した。本研究では、情報交換・施設間比較のための基本出力仕様を設計し、新しいスクリーニング用データ解析システム（仮称：スクリーニングデータ処理システム）のネットワーク化への可能性に考察を加える。

研究方法

この研究のためには、まず各施設への「パーソナルコンピュータ（以下PC）の導入状態」を詳細に把握しなければならない。この為、過去に数回にわたりアンケート調査を行い、また日本マスキング学会技術部会において正確な状況を把握するための討議を行った。

一方、データ通信に関する基礎実験では、大阪府立母子保健総合医療センターと大阪大学医学部保健学科・杏林大学東京総合医学研究所を一般電話回線で結びコンピュータ通信システムを構築し、既に公開されている外部精度管理データを交換して施設間比較の有用性を検討した。また、これを発展させた

応用実験として東京総合医学研究所内に専用ホストコンピュータを設置し、会員をスクリーニング関係者に限定したクローズド形式の情報ネットワークを開設し、電子メール・電子掲示板・電子会議室など技術情報の交換システムの実験を行った。

次にWindows環境に対応した「スクリーニングデータ処理システム」の基本設計に際しては、上記検討結果を参考に施設間の情報交換を想定した基本出力仕様を定め、このシステムのネットワーク化への可能性を検討した。

研究結果

(1) スクリーニング検査では、扱う検体の大部分が正常値を示すため、他施設と検体測定値分布の比較を用いたアッセイの評価が有用であることは平成7年より平成9年の厚生省心身障害班研究でも報告した。現在ではスクリーニング検査施設の90.9%が、コンピュータ通信による情報交換網の整備の必要性を認めている。

(2) 平成5年、平成6年の「PC導入状況」調査では、大半の施設でNEC社製パーソナルコンピュータ

(以下PC) PC-9801/8801シリーズを使用していた。しかし、現在はPCのWindows化が急速に進行し、新しい統一環境が形成されつつある。このため、新しいネットワークシステムの開発が必要であることがわかった。

(3) 現在、おおよそ86%の施設で試薬メーカー製のMS-DOS版解析プログラムが使用されており、その他一部の施設では独自に開発したプログラムを使用している。このような現状では、全国規模での統一ネットワークの作成が極めて困難である。将来的には、データ解析プログラムのWindows化と統一規格としての「スクリーニングデータ処理プログラム」の開発が不可欠であり、このための研究が開始された。

(4) 「スクリーニングデータ処理プログラム」の基本仕様作成にあたっては、「コンピュータ通信を用いた精度管理」への対応を考慮し出力形式を設計した(表1)。

測定終了後も容易に測定時の状態が再現できるよう測定時の全情報を効率的に保存できる形式を求めて検討を繰り返し、出力情報サイズを区切り文字を含めて一検体あたり32Byteとコンパクトなデータ構造を規定した。その結果、かなり大規模な検査室、仮に3プレート(288ウェル)の検体量を想定しても9216Byte(73728Bits)となり、低速な実験通信(通信速度9600BPS)においても約10秒(理論上7.7秒)で送信可能であった。

(5) 現在、東京総合医学研究所では、同一サンプル

を全国のスクリーニング施設に送付し、その測定結果を集計している。

毎月集約される全国の測定値を適切なプログラムで試薬毎・ロット毎に処理し、その結果を即時的に各施設に送信することができれば、従来把握することのできなかった施設毎の測定値の傾向を経時的・視覚的に捉えることができる。このため、検体数の少ない施設でも試薬ロット変更に伴うの測定値の傾向を早期に把握することが可能となると思われる。図1は、A社試薬を用いた同一検体(管理検体:2A)の17 α -OHP測定値のロット間変動を示したもので、ロット変更に伴い各施設の測定値が全体的に低下傾向にあることが明示されている。

一方、図2は、ある施設の17-OHP外部精度管理結果を処理したもので、この施設の管理検体測定では表示値に極めて近い結果を得ているが、同一試薬を用いる他施設測定と比較すると低値を示す傾向があり、検討すべき問題の発生が示唆される。

これらの結果は、自施設データのみから推測することは困難で、集積された全国データの解析により初めて可能となる。

施設間で検査情報を交換するための環境が統一されたことで、将来性のあるネットワークシステムの設計が可能となった。現在想定しているWindows 95/98/NT環境は、コンピュータ・ハードウェアを含めた世界的統一環境であり、プログラム中のメッセージを各国言語に翻訳すれば、今後開発するシステムがあらゆる言語圏で簡単に使用可能となる。コンピュータ・ネットワークを有効に活用すれば、世界規模の外部精度管理を実現させる可能性も秘めている。マススクリーニング・ネットワークの持つ電子掲示板を利用した検査技術の質疑応答機能も含めて世界に接続すれば、経験豊富な日本の技術者が国内でルーチン検査に従事しながら、他国への技術協力を行うことも夢ではない。日本マス・スクリーニング学会の担うべき次世代の使命となりうる可能性もある。

考察

コンピュータ・ネットワークを用いた施設間情報交換は極めて有効であるが、交換される情報は公開可能なものか否かその属性を「倫理規定」に照らし合わせ判断する必要がある。現在ではインターネットの急激な普及で、コンピュータを用いた情報交換の有用性が再認識され、スクリーニングネットを早期に整備したいとの要求が高まっている。現在、コンピュータ・ネットワークの運用形態は、①草の根BBS自主運営・②商用ネットワーク・③インターネットの3形態に大きく分類され、それぞれに利点があ

る。特に、ネットワークの自主運営には、かなり煩雑な業務が必要となるため、管理業務が不要となるインターネットや商用ネットワークの利用を安易に推進する提案もなされている。しかし、商用ネットワークでは、交換される情報の内容に関しても管理が義務付けられるため、管理責任者による情報閲覧が運營業務の一環として行われ、医学情報の通信には問題がある。一方、インターネットでは、情報を閲覧する管理者は不在である反面、情報の紛失・改ざん・盗聴に対するセキュリティー管理も自己責任で行わなければならない、第3者による外部からの進入・妨害も可能でシステム自体が混乱することも考えられる。また、インターネットは世界に向けての情報発信の場であり、言い換えれば世界からの攻撃を想定する必要があるため、インターネット端末と医療情報を扱うコンピュータとは分離し電氣的にも孤立させるような自衛策が日常茶飯事に行われている。この点、独自運営BBS（草の根BBS）では、会員を限ったクローズドネット形式の運用が容易で、目的に応じた自由なシステムが構築できるため、精度管理を目的としたスクリーニングネットワークシステムには適している。当初、問題視された電話回線使用料も今回設計したデータ構造を利用すればマイクロプレート1枚量の通信は3秒程度であり通信手順を考慮してもファクシミリより安価となり問題にならないと思われる。また、運營業務についても、ネットワークを想定して開発された

「Windows NT」もしくは「Personal Unix」を稼働環境とし、ホストコンピュータをダイアルアップ接続によるWebサーバーとしてネットワークを開発すれば、独自BBS方式を採用しながらもインターネットで確立された最新技術を用いた安定性のあるシステムが構築可能である。しかしながら、ネット管理業務が完全に不要になるわけではない。マスキリング独自ネットワークの整備には、この煩雑な業

務を担当し公正に運営し得る中心となる組織の確立が必要不可欠であり、この組織の早急な設立が望まれる。

コンピュータを用いたスクリーニングネットワークは、見逃しの少ない高精度なスクリーニングを維持するために極めて有効な手段となるものと考えられ、今後、より一層効果的な精度管理機能を加え、情報のプライバシー保護を重視しながらも多くの施設で利用できるシステムとして開発されてゆく必要がある。

参考文献

1. 芦田信之他：スクリーニング施設間ネットワークによる情報交換のためのインフラ整備とその可能性。厚生省心身障害研究「精度管理に関する研究」平成9年度研究報告書。162-165、1998
2. 芦田信之他：ネットワークによる外部精度管理の方法。厚生省心身障害研究「スクリーニングの継続的精度管理に関する研究」平成8年度研究報告書。57-59、1997
3. 稲岡一考他：マスキリング精度管理におけるネットワーク構想。芦田信之他：小規模施設の内部精度管理の一方法。厚生省心身障害研究「スクリーニングの精度管理のあり方に関する研究」平成7年度研究報告書。175-177、1996
4. 菊地由生子他：新生児スクリーニング検査実施機関における精度管理指針(案)の作成。厚生省心身障害研究「スクリーニングの精度管理のあり方に関する研究」平成7年度研究報告書。178-184、1996
5. 稲岡一考他：内部精度管理の現状と問題点。厚生省心身障害研究「スクリーニングの精度管理のあり方に関する研究」平成6年度研究報告書。130-132、1995

表1. スクリーニングデータ処理プログラムの出力仕様

検体種別		検体ID	プレート位置		測定値	濃度 換算値
主	副		プレート No.	ウェル 番号		
#	#	#### ##	##	##	####	#### ##
1	1	7	2	2	4	7
H	項目	西暦年	月	日	施設ID	担当者
B	1	0000.00	1~N	1~96	0000	0000.00
S	1~9	0000.00	1~N	1~96	0000	0000.00
C	1~9	0000.00	1~N	1~96	0000	0000.00
F	0	#####	1~N	1~96	0000	0000.00
R	0	#####	1~N	1~96	0000	0000.00

※ B : Blank S : Standard C : Control
 F : First Sample R : Retest Sample

図1. 17-OHP測定値の試薬ロット間変動
 (同一外部精度管理検体)

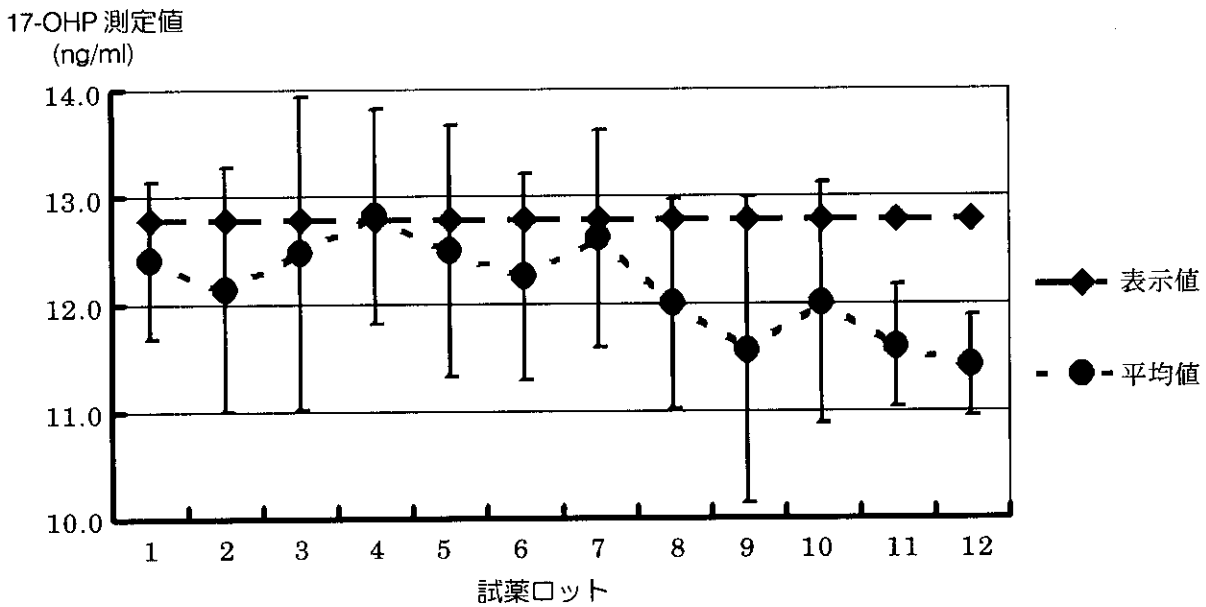
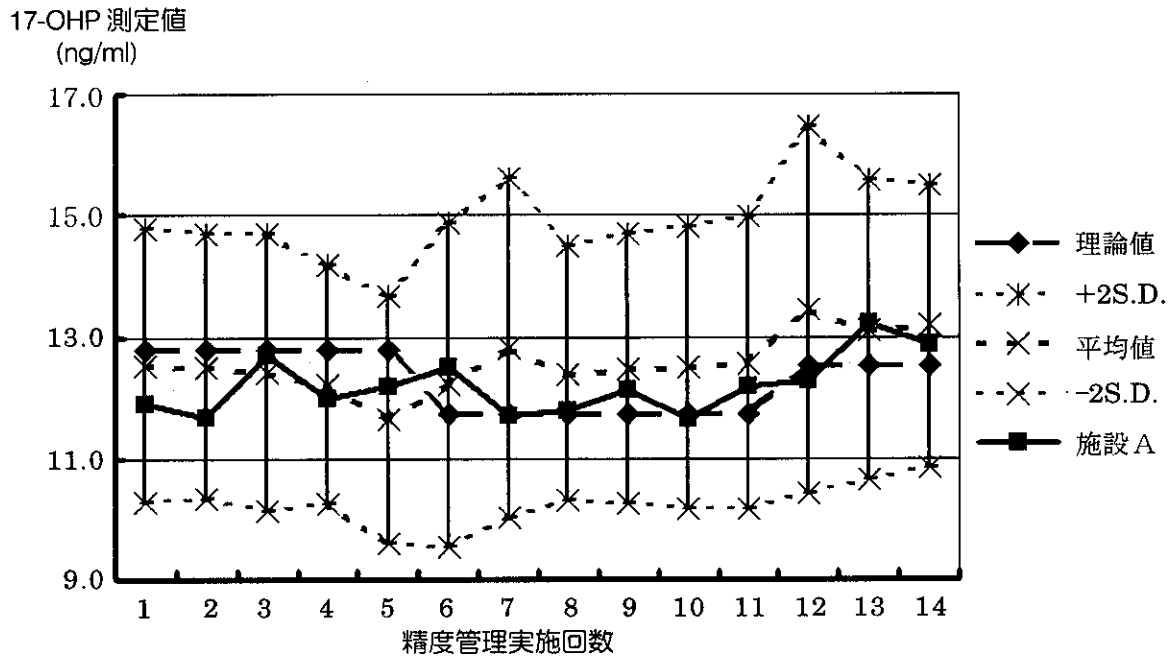


図2. 外部精度管理処理結果 (試薬A)



分担研究：マススクリーニングの精度保証システムの確立に関する研究

新生児マススクリーニングで発見されなかった
先天性原発性甲状腺機能低下症の全国調査（中間報告）

研究要旨

新生児マススクリーニングで発見されなかった先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）の全国調査を行った。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、症例の経験の有りととの返信が23施設から28例あった。二次調査の結果、原発性クレチン症で該当症例が13例あった。10例は非該当例、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（文献的検索で1例追加）であった。1例は再採血時の静脈採血で見つかった極軽症の症例。対策案として、産科での濾紙への記名および採血手順に注意すること、スクリーニング結果と精査結果とにギャップがある場合には疑問を抱いて検索すること。TSH遅発上昇型は、とくに合成障害性に多く、病態からは新生児マススクリーニングでの発見に限界があることを臨床医へ広く啓蒙する必要がある。カットオフ値を下げて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の余地がある。

研究協力者

猪股弘明（帝京大学市原病院小児科）
青木菊麿（女子栄養大学）
立花克彦（神奈川県立子ども医療センター）
黒田泰弘（徳島大学小児科）

研究目的

新生児マススクリーニング(MS)は順調に行われている。しかし、MSで発見されなかった症例も散見される。平成3年度厚生省研究班における全国調査で該当する原発性クレチン症12例を報告した^{1,2)}。その後の調査を今年度行い、文献的検索例も加えて、発見漏れの原因および対策を検討した。

研究方法

全国のMS担当の検査機関または自治体65施設、全国の医療機関1,368施設に対し、MSで発見されなかったクレチン症の経験の有無を一次調査した。経験有りととの回答施設に対して、調査票を添付して二次調査を行った。

二次調査票には、生年月日、発見年月日、発見時の主訴、症状、所見、発達、検査成績、最近の発達状況、クレチン症の病型、MSでの成績、検体取り違いへの検討、発見漏れ原因、その対策案、などの項目を作成して記入してもらった。

研究結果

一次調査の回収率は、医療機関1,368中947施設(69.2%)、検査機関54中48施設(88.9%)、自治体11

中8(72.7%)、合計で70%であった。その内、発見漏れクレチン症の経験ありと23施設から28症例の回答があった。

一次調査および二次調査の結果を分析した。MSを受検していなかった3例、MSで発見されてはいたが精査発見までが遅れた症例2例、TSHによるMSでは発見対象外である中枢性クレチン症（一次調査では除外を明記しなかったため）2例、未熟児に対するルチーンの2回目採血で発見された1例、既報告2例、以上の10例と二次調査進行中の5例とを除く13例を該当症例とし、報告はなかった文献的検索例1例を加えて解析した（平成11年2月6日現在）。

1. 検体取り違い例（2例）

1) 症例(M3). (1996.出生.女児) MS結果は正常と報告されていた。別の児がMSでTSH 205.9 μ U/ml(血清表示)、fT4 0.6ng/dlで精査となったが、全くの正常結果だったので、検体取り違いの可能性を検討した。同施設で同日に出生および採血された児3名を呼び出し再採血を行い、患児のTSH211.8, fT4 0.34 と判明。日齢18から治療開始された。産科での濾紙への名前への書き違いと判明した。児の発達は良好である。立花らにより公表されている³⁾。

2) 症例(M8). (1997.出生.女児) 生後2ヶ月17日に、著明な甲状腺機能低下症状から臨床的に発見された。血清TSH 878, fT4 <0.05。翌日から治療開始された。MS結果が正常であったことに疑問を抱き検索した。患児の濾紙血の再測定では正常であった。同施設で同日出生および採血され、MSではTSH>80

(全血表示)で精査となったが結果は正常であったという児が居た。その児の濾紙血と患者血液との遺伝子診断が一致した。産科での検体の取り違えと結論した。

2. TSH遅発上昇型クレチン症 (11例)

今回の調査で報告された10例と報告にはなかったが学会発表された1例(M14:文献4の計11例のプロフィールを表に示した。症例M2は文献5に、M9と10は文献6に発表されている。M9とM10は姉妹、M12とM13は双生児である。M2はT4スクリーニングによるTBG欠損症としてフォロー中に一過性にTSHの上昇があり、一過性の有機化障害であった。M11は他疾患で哺乳が遅れ、哺乳開始後の再採血でTSHの上昇が見られた。臨床的に発見された年齢は生後35日から9歳まで広く分布している。発見のきっかけとしては、甲状腺機能低下による症状や所見で8例が、偶然の他の理由で3例であった。発見時の甲状腺機能は軽度のもの6例、重度のもの5例であった。クレチン症の病型が確定しているものが7例で、その内5例がホルモン合成障害性と最も多く、欠損性(エコーでの診断)、異所性が各1例であった。初回のMSが陽性であったものは3例あったが、いずれも再採取では正常であった。発達はダウン症児以外では、M7例が悪いが、まだ発見後2カ月での評価なので今後の経過を見たい。

3. 再採取時の血清採血で発見された(1例)

症例(M1)、1998年8月出生の男児。日齢5の濾紙TSH $16.5 \mu\text{U/ml}$ (全血表示)で再採取となる。日齢19に再採取濾紙TSHは7.4で正常結果であったが、同時に採血して提出した血清TSHが $12.0 \text{ fT4 } 1.2\text{ng/dl}$ であったのでフォローし、日齢27のTRH負荷テストではTSH基礎値が8.0、最大反応値が63.8と過大反応であった。クレチン症として治療した。臨床症状や異常所見はなかった。クレチン症の病型は未確定である。発達は正常である。

考察

前回の調査では、TSH遅発上昇型クレチン症が7例(内5例が合成障害性)、カットオフ値に問題があったのが1例、測定上に問題があったと思われたのが1例、検査センターでの事務上の手違いによるものが1例、計12例がMSで発見されなかった症例の推定原因であった^{1,2)}。今回、該当症例13例の報告と文献による1例との14例が新たに把握された。5例は二次調査継続中なので次年度に報告する。

今回初めて、産科における検体取り違えによる発見漏れ例が2例もあった。発見漏れ予防対策として、

「新生児ごとに濾紙に氏名を記入してから採血する。まとめて記入したり採血したりしないこと」「取り違えが疑われた場合に迅速な対応が出来るためには、迅速なフォローアップシステムの確立が必要である」

「MS成績と精査結果とに大きなギャップがある場合には検体取り違えを疑って検索すること」。

TSH遅発上昇型のクレチン症が発見漏れになることは、前回の調査でも同様に最も多く、臨床医への啓蒙をした。今回の症例のなかで、発見時のTSHが異常高値であった異所性のM6例、欠損性(今までに報告はない)のM7例に対しては、検体取り違えの可能性がなかったか、MSでの同時測定内に異常値症例がなかったかの再調査を行っている。ホルモン合成障害性では甲状腺機能の変動する症例があることから、発見漏れは致し方ないと思われる。さらに小児科医などへこの事実を伝えて、MSが正常だったからとクレチン症を否定しないように啓蒙する必要があるだろう。

再採血時に同時に静脈採血を行い発見された症例があった。全血表示での濾紙TSHの7.4という値は血清換算すれば約11.8となることから、静脈採血での血清TSHが12だったということは矛盾しない。また、TSH遅発上昇型症例にも初回のスクリーニングでは陽性だったものが3例あった。そこで、1回でも陽性になったものでもフォローする、とか濾紙再採血時にも静脈採血もする、という意見があったが、この様な極めて軽症な症例も発見するメリットと、再採血率および精査率を増やして偽陽性例を増加させてしまったり、正常児をいつまでもフォローしてしまうデメリットとの兼ね合いが問題になるであろう。

来年度は、今回の症例でさらに必要な追加調査をしたり、継続中の二次調査を終えて報告をする予定である。今回、多数の施設および主治医の先生方にご協力いただき深謝いたします。

文献

- 1)猪股弘明、中島博徳：厚生省心身障害研究「代謝疾患・内分泌疾患等のマススクリーニング、進行阻止及び長期管理に関する研究」平成3年度研究報告書、p60,1992
- 2)猪股弘明、中島博徳：日本マス・スクリーニング学会誌、3;101,1993
- 3)立花克彦、他：第26回日本マス・スクリーニング学会、仙台、10.1998
- 4)山本幸代、他：第30回日本小児内分泌学会、東京、10.1996
- 5)立花克彦、他：日本マス・スクリーニング学会誌、4;21,1994

6)澤田浩武、他：第32回日本小児内分泌学会、金沢、10.1998

表マススクリーニングで発見されなかったTSH遅発上昇型の原発性クレチン症11例 (1999.2)

症例	性	生年	発見時 年齢	主訴	血清		病型	スクリーニング TSH (S:血清表示) (B:全血表示)	最近の発達 状況
					TSH	fT4 [T4]			
M2	男	1988	0Y7M	TBG欠損 フォロー中	42	1.03	一過性 有機化障害	9.1(S)	良好
M4	男	1989	7Y0M	甲状腺腫 (有機化以降)	18	[5.6]	合成障害	14.1(B) <10 (再採取)	正常
M5	男	1995	1Y9M	ダウン症 の検査で	2.9		未確定	3.4(B) (濾紙fT4正常)	
M6	男	1984	5Y6M	貧血	2887	0.1	異所性	16.4(S) 15.6(再採取) (濾紙T4正常)	学業成績 あまり良 く無い
M7	男	1997	1Y1M	機能低下 症状	727	0.22	欠損性	1.2(?)	DQ56
M9	女	1983	3Y9M	機能低下 症状	1044	[0.9]	ヨード 濃縮障害	9 (B)	学業成績 上
M10	女	1985	2Y4M	機能低下 症状	193	[0.8]	ヨード 濃縮障害	17→22→4(B)	学業成績 中の下
M11	男	1998	35D	哺乳開始 後再採血	>80		未確定	5(B)	不明
M12	女	1986	9Y8M	低身長	22.9	[8.4]	未確定	<10(B)	正常
M13	女	1986	9Y8M	低身長	19.8	[7.9]	未確定	<10(B)	正常
M14	女	1990	6Y	甲状腺腫	8.0	0.73	有機化障害	正常	不明

分担研究：マススクリーニングの精度保証システムの確立に関する研究

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

研究要旨

新生児マススクリー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例はスクリーニング開始以前、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、マススクリー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例はマススクリーニングの結果は正常であり、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値は、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17-OHP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、現行のマススクリーニングシステムでは偽陰性を示し、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。

研究協力者

立花克彦	(神奈川県立こども医療センター)
猪股弘明	(帝京大学市原病院小児科)
青木菊麿	(女子栄養大学)
黒田泰弘	(徳島大学小児科)

研究目的

先天性副腎過形成の新生児マススクリーニングは、昭和63年より全国規模で実施されており、患児の早期発見・早期治療さらには、スクリーニング以前には発見されず、放置されていたと思われる症例の発見にも大きな成果を上げている¹⁾。しかし、最近、マススクリーニングで正常であったにもかかわらず、その後本症と診断された症例の報告が散見される^{2、3)}。臨床的に本症が疑われる患児をみた際、マススクリーニングが正常であったと聞くと、本症を鑑別から除外してしまいがちである。従って、マススクリーニングで発見されない本症患者の実態を調査し、その原因を究明し、可能であれば、見逃しを防ぐ方策をとることはきわめて重要であり、また他方ではそのような症例の存在を広く知らしめることも重要である。このような、マススクリーニングで発見されない症例については、先天性甲状腺機能低下症では以前から調査が行われ⁴⁾、現在ではその存在が比較的良好に知られている。しかし、先天性副腎過形成についてはまとまった調査は行われていなかった。今回、新生児マススクリー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調査を開始したので、その中間報告を行う。

研究方法

全国の大学病院・病院の小児科、マススクリーニング検査担当機関、マススクリーニングを実施している自治体に、これまでに新生児マススクリーニング対象疾患でありながら、マススクリーニングで発見されなかった症例を経験したかどうかについてハガキで問い合わせた（詳細は他項参照）。この調査で、副腎過形成症として9件の回答があったが、重複をのぞくと症例は7例であった。これ以外に、文献や学会発表、私信などの検討から3例が追加され、合計10例が把握された。

これら10例に対し、病型、受診年齢、発見のきっかけ、濾紙血17-OHP濃度などの症例確認のための二次調査を行った。

研究結果

10例のうち、1例はマススクリーニング開始前の症例と思われる除外した。また1例は、現在、他疾患に診断が変更されており、やはり除外した。残る8例中、2例は、マススクリーニングは受けていたが、民間検査受託会社で検査を行っていたなどの理由で副腎過形成の検査が行われていなかった例であった。

残る6例はマススクリーニングの結果は正常斗判定された例であった（表）。この6例の病型の内訳は、塩喪失型2例、単純男性化型3例、非古典型疑1例である。症例A、D、Fは外性器異常をきっかけに診断されていた。症例Eは症例Fの兄であり、家族検索によって発見されていた。症例Cは、生後1月で嘔吐、体重増加不良、色素沈着で発見された。

症例Bは、再採血のさいに同時に採取した血清中の17-OHPが高値を示し、ACTH負荷の結果などより非古典型疑とされている。

考察

新生児マススクリー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調査で、スクリーニングを受けたにもかかわらず発見されなかった症例を8例把握した。この中には、先天性副腎過形成の検査を受けていなかったといった単純な例もあり、また濾紙血17-OHP値が、比較的高くてカットオフ値に近く、スクリーニングシステムの改良によって発見が可能になるのではないかとも思われる症例もあった。しかし、一方で、濾紙血17-OHPが全くの正常値であったり、同時採血検体での血清17-OHP値と大幅に乖離するものもあった。これらの例では、17-OHPは実際には高かったのに、濾紙血の測定値は低くなった可能性や、スクリーニングの時点では

17-OHPが正常であった可能性などが考えられる。これらについては、今後さらに詳細な調査を行う予定であるが、いずれにせよ、クレチン症と同様、現行のマススクリー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を、新生児・小児の医療に携わる関係者が念頭に置くことが非常に重要であると考えられた。

今回の調査にご協力いただいたすべての関係各位に深謝いたします。

文献

- 1) 諏訪城三：小児内科, 26: 1967, 1994.
- 2) Shinohara, O. et al.: Endocrin J, 45:427,1998.
- 3) 檜作和子：第32回日本小児内分泌学会抄録集, P9,1998.
- 4) 猪股弘明：日本マススクリーニング学会誌, 3:101,1993.

表：新生児マススクリーニングで正常と判定された先天性副腎過形成症例

	直接法	カット オフ値	抽出法	判定	血清 17-OHP	診断	診断年齢	検体取り違えの 可能性
A 女児	19.7	20.0		正常		SV	2歳5ヶ月	不明
B 女児 再採血	7.3 5.6		3.2 1.9	疑陽性 正常	47.4	NC疑	0歳1ヶ月	否定できる
C 男児	4.2			正常		SW	0歳1ヶ月	否定できる
D 女児	25.5		5.8	正常		SW	1歳4ヶ月	否定できる
E 男児	15.7	20.0		正常		SV	6歳0ヶ月	否定できる
F 女児	9.2	20.0		正常		SV	0歳6ヶ月	否定できる

分担研究：マススクリーニングの精度保証システムの確立に関する研究

T4、TSH同時スクリーニング

—二次性甲状腺機能低下症と中枢性一過性甲状腺機能低下症—

研究要旨

我が国を含め、世界各国における先天性児甲状腺機能低下症（以下クレチン症）の新生児マススクリーニングはTSHを指標として行われている。TSHスクリーニングでは二次性甲状腺機能低下症が見逃されることになる。二次性甲状腺機能低下症の頻度、病態について検討した。1978年から1992年3月までの期間に北海道並びに札幌市でスクリーニングを受けた新生児は各46.7万人、25.7万人であり、原発性機能低下症の頻度は各4,094, 4,147人に一人であった。札幌市においてこの期間、T4（F-T4）、TSH同時スクリーニングを行い、4人の中枢性甲状腺機能低下症を発見した。その頻度は6万人に一人で、原発性の15分の1であった。各症例の発育、発達は異常なく、下垂体前葉機能検査はTSH（TRH）単独から複数の欠損症であった。TBG欠損症や一過性中枢性甲状腺機能低下症などが発見され、同時検査を行うにはより専門的な精検体制が必要と考えた。

研究協力者

松浦信夫、柴山啓子	（北里大学医学部小児科）
福士 勝	（札幌市衛生研究所）
市原 侃	（北海道立衛生研究所）
原田正平	（市立千歳病院小児科）

研究目的

我が国を含め、世界各国におけるクレチン症の新生児マススクリーニングはTSHを指標として行われている。TSHスクリーニングは原発性の発見には有効であるが、二次性甲状腺機能低下症が見逃されることになる。二次性甲状腺機能低下症の頻度、病態については、まだ十分に明らかにされていない。札幌市、神奈川県では従来からT4（F-T4）、TSH同時スクリーニングが行われてきている。今回、中枢性低下症の頻度について明らかにすると同時に、その病態、病型について検討したので報告する。

【対象と方法】1978年から1992年3月までの期間に北海道並びに札幌市でスクリーニングを受けた新生児、精検数、クレチン症、一過性性甲状腺機能低下症、二次性甲状腺機能低下症の頻度を表1に示した。二次性甲状腺機能低下症4例並びに北里大学病院で経験した1例を加え、その臨床内分泌学的検討を行った。

研究対象および方法

我が国を含め、世界各国におけるクレチン症の新生児マススクリーニングはTSHを指標として行われている。TSHスクリーニングは原発性の発見には有効であるが、二次性甲状腺機能低下症が見逃される

ことになる。二次性甲状腺機能低下症の頻度、病態については、まだ十分に明らかにされていない。札幌市、神奈川県では従来からT4（F-T4）、TSH同時スクリーニングが行われてきている。今回、中枢性低下症の頻度について明らかにすると同時に、その病態、病型について検討したので報告する。

【対象と方法】1978年から1992年3月までの期間に北海道並びに札幌市でスクリーニングを受けた新生児、精検数、クレチン症、一過性性甲状腺機能低下症、二次性甲状腺機能低下症の頻度を表1に示した。二次性甲状腺機能低下症4例並びに北里大学病院で経験した1例を加え、その臨床内分泌学的検討を行った。

研究結果

1.クレチン症の頻度：北海道並びに北海道における原発性クレチン症の頻度は共に約4,000人に1人であった。（表1）一方、中枢性甲状腺機能低下症の頻度は約6万人に一人で、原発性の約15分の1であった。ただし、この間に周産期の異常により2人の新生児が下垂体機能障害をきたし、甲状腺機能低下症に陥った。この2人を加えると4万に1人、原発性の10分の1に相当し決して少なくないことが明らかになった。

2.中枢性甲状腺機能低下症の病態：典型的な症例の経過を示す。【症例O.Y.】スクリーニングにてF-T4 0.44ng/dl, TSH 1.6 uU/ml, 再検査でF-T4 0.3 ng/dl, TSH 0.5 uU/mlであったため、精検にて北大病院を受診した。大腿骨遠位端骨核は未出現で胎児期甲状腺機能低下症の存在が考えられた。

TRH負荷試験を行った後、直ちに治療を開始した。【症例 W.K.】症例 O.Y. と全く同じ日に、F-T4 低値を指摘され受診した。スクリーニングにて F-T4 0.07 ng/dl, TSH 5.6 uU/ml, 再検査で F-T4 0.09 ng/dl, TSH 15 uU/ml であったため、北大病院を紹介受診した。大腿骨遠位端骨核は未出現で胎児期甲状腺機能低下症の存在が考えられた。TRH負荷試験を行った後、直ちに治療を開始した。6歳以降に病型診断を行ったが、症例 O.Y. は TRH 単独欠損の可能性が、症例 W.K. は TRH 欠損とプロラクチン分泌不全が確認された。【症例 Y.U.】神奈川県スクリーニングにて TSH が軽度上昇が指摘された。TRH 試験にて TSH の過剰遷延反応が見られてため、視床下部障害を疑い経過を追った。経過と共に TSH 値は低下し、合わせて F-T4 値が低下してきた。3歳児から身長伸びが低下し、TRH 試験では常に遷延反応を示したため、8歳より中枢性甲状腺機能低下症の診断で L-T4 の補充を開始した。また、GH 分泌について検討したが、徐々に反応は低下し 10歳より GH 併用療法を開始した。最終的に GH、TRH の部分的な分泌障害を考えたが、プロラクチン、性腺系には異常は見られなかった。

考察および結論

今回示した5症例は何れも、F-T4低値で発見された。最終的にTSHの遷延反応が全例にみられ、TSH欠損症ではないと考えられる。TRH欠損ないしTRH受容体異常による3次性甲状腺機能低下症が考えられる。5例中2例はGH分泌低下が、1例がプロラクチン分泌障害（無反応）が認められた。この5症例の内、先天性の中枢神経系の奇形は存在せず、神経学的予後も良好である。この点、同じ神奈川県で行っている、同時スクリーニングの結果と相違している。発見頻度も原発性の1/15であり、周産期障害による2例を加えると1/10であった。この発見頻度も神奈川県の2倍以上であった。この違いは、札幌市の場合、精検病院が北大病院に決まっており、ほぼ全例が診断治療されるのに反し、神奈川県は多くの施設で診断治療され、最終診断、経過が不明の症例がかなり存在すること、またその診断は

内分泌の専門家の知識が必要であり、診断されないまま見過ごされている可能性も考えられる。TRH遺伝子ノックアウトマウス¹⁾、TRH受容体遺伝子異常²⁾の症例の甲状腺機能は軽度であり、三次性の場合甲状腺の自立性がある程度存在して、著しい甲状腺機能低下症にはならないためと考えられる。胎児期から著しい甲状腺機能低下症を来した症例 W.K., O.K. の病因は非常に興味あるところである。特に、W.K. の TSH の反応は遷延反応で、プロラクチンは全く無反応であった。現在、TRH連続負荷、TRHの定量、TRH及びTRH受容体の遺伝子解析を進めている。F-T4、TSH同時負荷試験において問題になるのはTBG欠損症と一過性中枢性甲状腺機能低下症³⁾である。血液濾紙F-T4測定の改善により、精検数、再検数は減少してきているが、まだ大きな問題である。一過性中枢性甲状腺機能低下症の長期予後は明らかではない。しかし、最も重要な新生児期に3か月近く低F-T4の状況が続くことは決して好ましいものではない。早期発見をして積極的にL-T4治療を行うべきと考える。TSH、F-T4同時スクリーニングはその頻度、長期予後から行うべき検査と考える。ただし、その診療にはより専門的な知識が必要で、その診療体制ができる地域で行うべきスクリーニングと考える。

文献

1. Yamada M, Saga Y, Shibusawa N, et al: Tertiary hypothyroidism and hyperglycemia in mice with targeted disruption of the thyrotropin-releasing hormone gene. *Proc Natl Acad Sci* 94:10862-10867, 1997
2. Collu R, Tang J, Castagne J, et al: A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: Inactivating mutations in the Thyrotropin-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1361-1365, 1997
3. Matsuura N, Harada S, Ohyama Y, et al: The mechanisms of transient hypothyroxinemia in infants born to mothers with Graves' disease. *Pediatr Res* 42:214-218, 1997

表1. 北海道、札幌市におけるクレチン症マススクリーニング(1978年～1991年3月)

	検査総数	再検査	精検数	クレチン症	一過性甲状腺機能低下症
北海道 (札幌市を除く)	466,761	4,305 (0.92%)	298 (0.064%)	114 (1:4,094)	70 (1:6,668)
札幌市 (TSH)	257,112	1,885 (0.73%)	214 (0.083%)	62 (1:4,147)	37 (1:6,949)
札幌市 (T4, FT4)	238,344	930 (0.39%)	100 (0.042%)	4 (1:59,566)	53 (1:4,497)

分担研究：マススクリーニングの精度保証システムの確立に関する研究

マススクリーニングで発見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ける
分子遺伝学的検討

研究要旨

マススクリーニングで発見された兄とマススクリーニングで見逃された妹のホモシスチン尿症同胞例においてその原因を明らかにするためにシスタチオ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であることが推測された。したがって、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重要であると考えられた。

研究協力者

黒田泰弘，陳淑麗，伊藤道徳
(徳島大学医学部小児科)

研究目的

ホモシスチン尿症は、先天的な酵素異常のためにメチオニンの代謝産物である、ホモシステイン、ホモシスチンが血中に蓄積し、尿中にも大量に排泄される遺伝病である。本症は、欠損酵素によってI型、II型とIII型とに分類されるが、大部分はシスタチオン合成酵素(CBS)の欠損によるI型である。現在、わが国ではCBS欠損によるホモシスチン尿症を対象として血中メチオニンの増加を指標とし新生児期にマス・スクリーニング検査が行われている。本研究では、新生児期の血中メチオニンが高値を示した兄と、正常であった妹のホモシスチン尿症同胞例において、その原因を明らかにするためにCBS遺伝子変異の解析を行った。

研究対象および方法

対象は生後5日目に行われたマス・スクリーニング検査でメチオニン高値のためマス・スクリーニング陽性となった兄と、マス・スクリーニング検査ではメチオニン値がカットオフ値以下であった妹の同胞例である。マス・スクリーニング実施時のミルク摂取量は両者でほぼ同じであった。妹は2歳6カ月時に言語発達遅延を主訴として受診し、このときの検査で血中メチオニンおよびホモシスチンの著増、尿中へのホモシスチンの大量排泄が認められ、酵素活性測定によりホモシスチン尿症と診断された。ま

た、2例ともビタミンB6不応型であった。

患者由来の培養皮膚線維芽細胞からTotal RNAを抽出し、これを鋳型として単鎖cDNAを合成した。次いで合成した単鎖cDNAを鋳型としてPCR法によりCBSに対する全長cDNAを増幅し、クローニング後塩基配列を決定した。制限酵素切断法、ミスマッチプライマーを用いた制限酵素切断法で見いだされた遺伝子変異の有無を患児および両親のゲノムDNAで確認した。

研究結果

2例とも194番目のAからGへの変異と346番目のGからAへの変異のコンパウンドヘテロ接合体であった。これらの変異によりそれぞれCBS蛋白の65番目のヒスチジンがアルギニンに、116番目のグリシンがアルギニンに変わった。また、2例とも他の遺伝子変異は認められなかった。

次に、ゲノムDNAでのこれらの遺伝子変異の確認と両親での検索を行った。194番目のAからGへの変異により、あらたに制限酵素Mae IIIの認識部位ができた。そこで変異部分を含むゲノムDNAをPCRで増幅後、Mae IIIで切断した。患児ではPCR産物がMae IIIで切断され、この遺伝子変異をもつことが確認された。また、母親も患児と同様PCR産物がMae IIIで切断され、母親はこの変異の保因者であることが明らかとなった。346番目のGからAへの変異では新たな制限酵素認識部位はできないので、変異遺伝子でPst I 認識部位ができるように、ミスマッチプライマーを作成してPCRを行った。患児ではPCR産物がPst I で切断され、この遺伝子変異をも

つことが確認された。また、父親も患児と同様PCR産物がPst Iで切断され、父親はこの変異の保因者であることが明らかとなった。

また、これらの遺伝子変異が病因遺伝子変異であることを確認するために、変異を含むCBS cDNAを大腸菌で発現させ、CBS活性を測定した。変異cDNAではCBS活性は検出限界以下で、これらの遺伝子変異が病因遺伝子変異であることが明らかとなった。以上の結果から、この同胞例は新生児期の血中メチオニン値が異なっているにもかかわらず、母親由来のH65Rと父親由来のG116Rのコンパウンドヘテロ接合体で、CBS遺伝子の遺伝子型は同一であることが明らかになった。

考察

CBS欠損によるホモシスチン尿症では血中にメチオニンが増加し、尿中にホモシスチンが大量に排泄される。わが国では知的障害の発生予防のために血中メチオニンの増加を指標にしてホモシスチン尿症の新生児マススクリーニングが全国規模で実施されている。

本研究の対象である兄妹例では新生児期の血中メチオニン値が異なっており、兄は高値を示したが妹

は正常値を示したためスクリーニングで見逃された。しかし、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。また、新生児スクリーニング検査時のミルクの摂取量もほぼ同じであった。ホモシステインをメチオニンに再メチル化する機能は、新生児期に強く、加齢とともに減弱することが報告されている。したがって、新生児期に本兄妹例でみられた血中メチオニン値の差は、5-メチルテトラヒドロ葉酸メチルトランスフェラーゼなどホモシステインの再メチル化に関与する酵素の発達速度の違いによることが推測された。

このように、新生児期の血中メチオニン値はCBSの遺伝子型だけでなく、他のメチオニン代謝関連酵素の発達速度に影響されるため、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、現行新生児マススクリーニング検査結果が正常であっても、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により確定診断を行うことが必要である。また、新生児マススクリーニング検査での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重要である。

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—、(3) マススクリーニングの新しい対象疾患に関する研究、とくに、①ウィルソン病、②有機酸代謝異常症、③ムコ多糖症、④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

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；

①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。

②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。

③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。

④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、①Wilson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。②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。③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。④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られる。

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

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

研究要旨

マス・スクリーニングで見出された高フェニルアラニン血症（HPA）患者のなかにフェニルアラニン水酸化酵素(PAH)の補酵素であるBH4投与に反応し血中フェニルアラニンが低下するが尿中プテリジン分析などからBH4欠乏症とは考えられない症例が存在する事を見出し、平成9年度の本研究班で報告した。今回、私共は更に症例を増やし検討を進めたので報告する。これらの患者はいずれもPAH遺伝子変異の複合ヘテロ接合体であり、10mg/kg体重のBH4投与すると6-24時間という非常に緩徐な経過で血中Phe濃度が低下した。同一のPAH遺伝子変異を持つ（R241CとR413Pとの複合ヘテロ接合体）二人の患者は、共にBH4への反応性を持っていたが、一方のアレルのみ共通（P407S）の変異を持つ患者同士ではBH4にたいする反応性は異なっていた。今回の2症例はBH4に反応するにも関わらずPAH遺伝子異常症であることから、鑑別診断上このような症例の存在に留意する必要がある。また、この性質はPhe制限食療法の補助治療として使われる可能性があることを示唆している。

研究協力者

成澤邦明、呉 繁夫、侯 殿昌
（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）
大浦敏博
（東北大学大学院医学系研究科
小児医学講座小児病態学分野）

研究目的

マス・スクリーニングで見出された高フェニルアラニン血症（HPA）患者のなかにフェニルアラニン水酸化酵素(PAH)の補酵素であるBH4投与に反応し血中フェニルアラニンが低下するが尿中プテリジン分析などからBH4欠乏症とは考えられない症例が存在する事を見出し、本研究班で報告した。今回、私共はBH4に対する反応性を明らかにすることを目的とし、様々な遺伝子変異を持つ患児のBH4負荷試験の詳細を検討した。

研究方法

1) BH4負荷試験：体重当たり10mgのテロラハイドロピオプテリン（サントリー株式会社より供与）を経口投与後、各時間で採血し、血中Phe濃度を測定した。
2) DHPR活性は血液濾紙を用いた方法で行った。尿中プテリジン分析はHPLCによった。3) PAH遺伝子変異検索：遺伝子型の決定はアレル特異的PCR増幅とエクソンを含む遺伝子断片をPCR法にて増幅し直接シーケンス法によった。

研究結果および考察

最近、BH4負荷試験において特異な反応パターンを示す3名の高Phe血症患者を見出した。体重1kg当たり10mgのBH4を経口投与しその後経時的に血中Phe濃度を測定したのが図1aである。3症例のマス・スクリーニングで見出された時の血清Phe値はそれぞれ、16, 4, 8mg/dlを示し、Phe-dietを行わない時の血中Pheはいずれの症例も6-20mg/dlの範囲にあり、non-PKU HPAに分類される高Phe血症患者であった。その負荷試験の結果の特徴は、1) 血清Phe値の低下のonsetは遅く、6-24時間ではじめてその低下を検出することが出来る、2) 血清Phe値は正常域には達しない、ということが挙げられる。この反応パターンは1-2時間以内に血清Phe値が正常化するPTPS欠損症患者で見られる反応と比較すると対照的である。これらの症例がBH4合成系の発達が遅いために起こる新生児一過性BH4欠損症である可能性を否定するため、症例1が1歳2カ月になったときに再度BH4負荷試験を実施した。この際、負荷試験ではBH4の投与プロトコールを変更した。今回見出した3症例とも血清Phe値の低下が極めて緩徐であるため、従来のプロトコールような24時間までの観察では完全に低下したかどうかを確認出来ない。変更したプロトコールでは24時間以後もBH4を投与し、48時間まで血清Phe値を観察することにした。症例1の1年後の再検査でも血清BH4の低下は確かに認められ、BH4に対する反応は一過性でないことが確認できた。