

これらの患者はすべて尿のプテリン分析結果とDHPR活性の測定結果は共に正常で負荷試験以外の結果はPAH deficiencyであることを示していた。一般的にはPAH deficiencyではBH4負荷試験には不応性と考えられており、BH4負荷試験の結果とこれらの検査結果が一見合わなかったため、診断確定の目的でPAH遺伝子の遺伝子分析を行った。その結果、3症例はすべてPAH遺伝子点変異のcompound heterozygoteであることが判明した。R252W, IVS-4, R413P, 及びR241Cの各遺伝子変異はいずれも東洋人PKU患者で既に報告されており、A407T変異はスペイン人のPAK deficiency患者で報告がある。A373T変異は今回我々がはじめて見出した変異である。このようにすべての症例でPAH遺伝子に変異が見出されることから、3症例ともBH4 deficiencyでなく、PAH deficiencyであることを確認した。

PAH deficiency患者におけるBH4投与に対する反応がPAH遺伝子変異によって決定されているならば、同一の遺伝子変異を持つ患児はBH4に対し同一の反応をするはずである。この事を検証するために、症例3と同一のPAH遺伝子変異 (R241C, R413P) を有する症例4を見出しBH4負荷試験を行った。症例2は症例3と同様にnon-PKU HPAに分類され、両者間に血縁関係はない。負荷試験時、症例4は12歳であった。症例4もBH4に反応して血清Phe値は低下し、血清Phe値を低値に保つことが出来き、BH4反応性は変異遺伝子の組み合わせにより決定されていることが示唆された。次に、一方のアレルのみが共通の患児の反応性を調べるため。症例1の一方の遺伝子変異であるA407R変異が共通で、もう一つのアレルにP413W変異の代わりにR111X変異をもつ13歳の高Phe血症の患者(症例5)にBH4負荷試験を行ってみた。症例1の反応性とは対照的に症例5では血清Phe値の低下は認められなかった。

BH4投与がPheを低下させるメカニズムは未だ明らかでない。P407Sを共通に持ちながら症例1はBH4反応性であるのに対し、症例5は無反応であることから、PAH蛋白質の高次構造がBH4に対する反応性に重要な要件になっていると推察される。正常PAH酵素は大部分は4量体、一部は2量体で存在

する。症例5ではR111X変異を持つアレルからは110個のアミノ酸から成る短いPAHペプチドしか合成されないためpolyheteromerの形成が起こらないのに対し、症例1においてはR252W変異を持つサブユニットとP407S変異を持つサブユニットとのheterotetramerやheterodimerが生じていると考えられる。これらのpolyheteromerがBH4にたいする異常なKmを持つのかも知れない。この結果は最近我々が行った変異PAHの発現実験の結果とも矛盾しない。即ち、COS細胞で発現したS407P変異を持つ変異酵素の活性は培地中や活性測定系にBH4を過剰に添加していても上昇する現象は認められなかった。

以上の結果はHPA患者のdiet療法を軽減する補助療法にBH4投与が使える可能性を示している。Diet治療のようにすべての高Phe血腫患者に有効と考えられるわけではないが、ある種のPAH遺伝子変異を持つ患児に対し、BH4投与は補助療法として充分検討の余地がある。実際、症例3では試験的に6カ月間5mg/dlのBH4服用を併用し、Phe制限を緩和することに成功している。この療法の可能性をさらに評価していくために、今後、様々のPAH遺伝子変異の組み合わせを持つ患者に対し負荷試験を行っていくことが必要である。今回反応性が確認された症例はいずれもnon-PKU HPAであり、BH4反応性の古典型PKUの患者はまだ見つかっていないが、BH4負荷試験を注意深く行うことにより見出される可能性がある。その際、従来のBH4負荷試験プロトコルである24時間までの観察期間ではBH4反応性PAH deficiencyを見落とす危険性があるので今回私達が用いた様な48時間まで血清Phe値をモニターする方法で行うことが望ましい。多くの患者で認められる遺伝子変異の組み合わせにおいてBH4反応性が確認されれば適応範囲の広い治療となることが期待される。

結論

今回の症例は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。

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

HPLC短時間法の新生児スクリーニングへの応用

研究要旨

アミノ酸代謝異常症の新生児スクリーニングに使用されているGuthrie法は優れた方法ではあるが、定量性に欠けること、結果の記録が難しいこと、術者によって優劣を生ずることなどの欠点が指摘されている。そこで、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）短時間法によるスクリーニング法について、検査機関10施設で検討した。

使用機種およびカラムは異なるが、濾紙検体の固定法・抽出法を統一し、Phe, Leu, Metの濃度を一定に調整した検体について10施設で分析した。

その結果、各施設における3種のアミノ酸の分析値はよく一致し、再現性も良好で、本法による分析値とGuthrie法、酵素プレート法による分析結果とよく相関していた。また、本法では1回の操作で複数のアミノ酸を同時に速やかに分析することが可能なため、どのような検査施設にも適応可能であり、機器購入の費用は高価であるものの、新生児スクリーニングの一次検査法として有用と結論された。

研究協力者

大和田 操 (日本大学小児科)
福士 勝 (札幌市衛生研究所)
鈴木 健 (東京都予防医学協会)
日本マス・スクリーニング学会技術部会
液体クロマトグラフィー研究会

東京総合医学研究所において作成した標準濾紙検体を10施設で統一した方法で固定、抽出し、表1の方法で分析した。濾紙血液のアミノ酸濃度は、それぞれのcut off値付近 (Phe 3 mg/dl, Leu 4 mg/dl, Met 1.5 mg/dl) および高濃度域 (Phe 5 mg/dl, Leu 6 mg/dl, Met 3 mg/dl) の2種類とした。

研究目的

1977年から公費で行われるようになった先天性代謝異常症の新生児マス・スクリーニングの中で、アミノ酸代謝異常症に対するスクリーニング法としては枯草菌を用いるbioassay法、即ちGuthrie法が採用され、その後酵素を用いたプレート法も使用されるようになった。しかし、これら2法には後述するような短所も認められることから、第3の方法としてHPLC法の導入が各所で試みられるようになった。HPLC迅速法がアミノ酸代謝異常症の一次スクリーニングに使用可能か否かを多施設で検討するとともに従来法と比較することが本研究の目的である。

(2) アミノ酸標準溶液の分析

3種のアミノ酸の標準溶液（和光純薬KK、H型）を20回連続して分析し、それぞれの変動回数について検討した。

(3) 一般正常検体の分析

それぞれの施設で行ったスクリーニングにおいて正常と判定された検体をHPLC法で分析し、現在各施設で使用している分析法における結果との相関についても検討した。

(4) 従来行われている方法との比較

今回の結果をGuthrie法、酵素プレート法の結果と比較して、各方法による分析値の相関、各方法の特徴、長所、短所の比較、更には費用便益について検討した。

研究方法

新生児マス・スクリーニングを担当している検査機関10施設において、同一の標準血液濾紙を用い、濾紙中のフェニルアラニン (Phe)、ロイシン (Leu)、メチオニン (Met)濃度をHPLC法により分析した。

1 使用機種と分析条件

各施設で使用したHPLC機種および分析条件を表1に示す。

2 検討事項

(1) 標準血液濾紙検体の分析

研究結果

(1) 濾紙血検体の分析結果

10施設で行った標準濾紙血検体の分析結果を表2に示す。Phe, Leu, Metに加え分枝鎖アミノ酸イソロイシン (ILeu)、バリン (Val) も同時に分析したが、いずれのアミノ酸の分析でも、各施設間におけるCVは10%以下であり、実際に添加した濃度に極めて近い値を示していた。

(2) 一般正常検体の分析結果と他法との比較

各施設で日常行っている検査で正常と判定された検体をHPLC法で分析した10施設での結果は、いずれのアミノ酸においても正規分布していた。また、従来各施設で行っている方法、即ちGuthrie法、あるいは酵素プレート法による分析結果と良く関連していた。

(3) アミノ酸検準液の分析結果

いずれのアミノ酸においても、10施設におけるアミノ酸標準液分析値の変動係数は2%以下であった。

考察および結論

今回10施設で行ったHPLC短時間法の結果をGuthrie法および酵素プレート法と比較すると、以下のように要約される。

(1) 処理能力について

①分析時間：プレート法では1日、Guthrie法では2日を要するのに対し、HPLC法では1検体の分析時間は10～15分と短い。②検体数：個々の分析とともに連続分析が可能のため、少数の検体でも大量の検体でも対応できる。③迅速性：アミノ酸3項目を1回で分析する点が他の2法と異なる（Guthrie法、プレート法では1項目毎に異なった分析系が必要となる）。

(2) 費用便益について

①機器の費用：HPLCが最も高価であり、Guthrie

法は極めて廉価である。②ランニングコスト：プレート法が高く、Guthrie法は極めて安価であり、HPLC法はその中間である。また、HPLC法と他の2法による分析結果は良く関連しており、いずれの方法も遜色がないことは前述のとおりである。

即ち、HPLC短時間法は、①検査精度に優れており、②3種のアミノ酸を同時に分析し、③少数でも大量であっても対応可能な分析能力を具えている点が長所であるが、機器が高価な点が最大の欠点と言える。従って、処理検体の量および分析施設の規模によっては、本法はアミノ酸代謝異常症の新生児スクリーニングにおいて一次検査として充分使用可能であると結論される。

【HPLC短時間法検討協力施設】

- 札幌市衛生研究所
- 富山県衛生研究所
- (財)東京都予防医学協会
- 東京都立衛生研究所
- 東京総合医学研究所
- (財)愛知県健康づくり新興事業団
- (財)大阪市環境保健協会
- 和歌山県衛生公害研究センター
- (財)山口県予防保健協会
- (財)化学及血清療法研究所

表1 使用機種および分析条件

分析方法	機種	溶出	使用施設
ポストイオン交換カラム法	日立	gradient	札幌、都衛、愛知、山口、化血研
ポストODSカラム法	日本分光・島津	isoclinal gradient	東予・大阪和歌山
AQCプレラベルODSカラム法	Waters等	isoclinal gradient	富山 東京総合

表2 10施設における標準濾紙血分析結果

血液濾紙 I	Val	Met	Ileu	Leu	Phe
添加濃度	2.14	1.51	0.71	4.43	3.00
MEAN	2.07	1.51	0.71	4.23	3.01
SD	0.21	0.10	0.09	0.38	0.19
CV	10.0	6.9	12.1	9.1	6.4
MAX	2.43	1.73	0.90	5.21	3.67
MIN	1.64	1.3	0.60	3.41	2.74

血液濾紙 II	Val	Met	Ileu	Leu	Phe
添加濃度	4.27	2.98	2.13	6.24	5.08
MEAN	4.20	2.92	1.99	6.14	4.94
SD	0.29	0.17	0.13	0.44	0.39
CV	6.9	5.8	6.8	7.2	7.8
MAX	4.65	3.23	2.29	6.85	6.00
MIN	3.42	2.59	1.78	5.08	4.42

分担研究：効果的なマスキング事業の実施に関する研究

一次スクリーニングから診断確定・治療開始までの問題点とその対策
－メープルシロップ尿症とガラクトース血症－

研究要旨

新生児救急疾患であるメープルシロップ尿症、ガラクトース血症につきスクリーニングから治療開始までのあいだの問題点と対策について分析した。2疾患に共通な問題点として関係機関による情報交換システムの整備が重要である。メープルシロップ尿症については採血生日の再検討、採血不十分の検体では、本症のような、より緊急度の高い項目を優先的に検査する、スクリーニングで異常値を示さなかった例の対応、ガラクトース血症については酵素欠損症とそれ以外、特に門脈シャント等との早期の鑑別、早期治療例でも不十分な知能予後、性腺機能不全がみられるなどの問題点がある。

研究協力者

芳野 信 (久留米大学医学部小児科学教室)

研究目的

マスキング対象疾患のなかでもメープルシロップ尿症、ガラクトース血症は新生児早期に発症する緊急性の高い疾患である。この2疾患につき、発見からできるだけ円滑に治療を開始できるように、この過程でどのような問題があるかを明らかにしてその対策を策定することを目的とする。

研究対象および方法

上記2疾患につき文献上の記載および筆者の経験にもとづき、発見から治療開始までの問題点とその対策を検討する。

研究結果と考察

まず、両疾患に共通の問題点とその対策につき述べる。

1. 患児についての情報交換の円滑化

われわれは過去に、精密検査治療機関での受け入れ体制未整備のため、発症した患児の受け入れが遅れた例（症例1）、またマスキングで異常値が判明したが、その後の対応システムが未整備のため、治療開始が遅れた例（症例2、この症例はジヒドロリポイル脱水素酵素（E3）欠損症と判明）、濾紙への採血量不十分のため、ロイシン等の測定ができずスクリーニング検査施設から再採血の要請があったが、採血機関（産婦人科）の再採血に対する即応体制がまだ整備されていなかったため、発症して精密検査治療機関に収容された後に採血結果が判明した例（症例3）を報告した¹⁾。

対応：マスキング関係者（行政、スクリーニング検査施設、産婦人科、小児科・新生児科医）

の代表からなる情報交換組織を作り、それぞれの領域の人々に常に情報を繰り返し提供し、意識を新たにしてもらうこと。われわれは過去に全国の自治体を対象にアンケート調査を行ったところ、51自治体のうち17自治体でこのような委員会が組織されていたが²⁾、現時点でも未整備の自治体もあり、早急な情報交換と教育システムの整備が望まれる。

2. 検査項目の優先順に関する検討

上記症例3では、採血量不足のため、初回採血では多項目の検査は可能であったがロイシン測定ができず、再採血の要請を行っている間に生じた問題であった。

対策：採血量不足など不良検体についてはロイシン、ガラクトースなど早期に発症しうる緊急性の高い疾患の検査項目を優先的に行う等の対策が考えられる。

以下に2疾患ごとに問題点とその改善のための対策を述べる。

1. メープルシロップ尿症（MSUD）

問題点1：血中ロイシン値がカットオフ値以下の例の存在。

倉田、滝は、2歳時に発達遅滞の精査のため受診、異常尿臭等を契機として診断されたサイアミン反応型の本症の1例を報告した³⁾。診断時の血中ロイシン値もごく軽度上昇（2.3mg/dl）しているだけであった。マスキング時（生後6日目に採血）のロイシン値は1.0mg/dlとカットオフ値以下であった。

対策：マスキングで異常が発見されなかった例でも、臨床症状等から本症等が疑われれば精密検査を行う必要がある。

問題点2：マスキング結果判明前に過半数の症例が発症している。

われわれは、過去にMSUDの急性期の治療につき

全国調査を行った⁴⁾。その結果、情報の得られた14症例中、未発症（リスク児で早期治療開始例）の3例を除く12例中8例は、通常検査結果が判明する最も早い日齢である生後9日までに発症していた。

対策：新生児がMSUDも否定できない症状を呈する場合、主治医は検査結果を待たず積極的に検査機関に結果を問い合わせる。現行の採血生日（5～7日）を繰り上げる。但し、これは他検査項目の偽陰性を招く可能性もあり、今後の検討課題である。

2. ガラクトース血症

問題点1：ポトラーテスト偽陽性（失活）の問題。

採血や送付が適切に行われても、高温多湿の季節には非特異的失活によると思われる偽陽性検体が認められる。

対策：ガラクトース定量を併用し、その結果とあわせポトラーテストの結果を評価する。現在はほとんどのスクリーニング検査施設で両者を併用しているのであまり問題とはならなくなってきたと考えられる。

問題点2：ガラクトース高値例の鑑別診断上の問題

ガラクトース高値の原因は酵素欠損症のほか門脈シャント、肝炎等多様な疾患が含まれ、それぞれ対応にちがいがあ⁵⁾。

対策：上記の疾患のうち、門脈シャント等はまれながら外科的処置が必要な例もあり、また、酵素欠損症についても治療が必要な患者なのか、不必要な保因者なのかを明らかにするため酵素診断による確認が必要である。前者が否定できない場合は早期の検査が必要である。

以下の2点は、治療経過に関する問題点であるが一次スクリーニング以前からの介入の必要性がある可能性があるのでここで取り上げる。

問題点3：galactose-1-phosphate uridyl-transferase (UT) 欠損症の知能予後

UT欠損症患者は、出生直後から厳格な乳糖制限で治療された例でも知能予後⁶⁾、言語発達⁷⁾は必ずしも正常ではない。

問題点4：UT欠損症女児の卵巣機能不全

UT欠損症女児は、出生直後から厳格な乳糖制限で治療された例でも卵巣機能不全（不妊）を合併す

る事が多い⁶⁾。

対策：これらの障害発生には出生後の要因の関与が大きい、一部は患者の在胎中にすでに生じているという考えがある。従ってat riskのカップルについては受胎前からガラクトース制限を始め分娩まで継続する治療が考えられる。ただしその有効性については今後の課題である。またat risk以外の患者については対応策はない。また出生後も血中ガラクトースが低値(<2mg/dl)に維持されても知能が低下することがある。これらの例では、尿中ガラクトール値が正常範囲を越えている。従ってガラクトール値が血中ガラクトース値より鋭敏な治療の指標と考えられる。

結論

一次スクリーニングから治療開始までの過程を円滑に進めるためには関係者相互の緊密な情報交換を可能にするシステム整備が必須である。それ以外の個別の問題点は、少しの工夫である程度対応が可能な問題点から、ガラクトース血症患児の知能・卵巣機能の予後のように未解決のものまで多様であり、今後さらに検討が必要である。

文献

- 1) 芳野 信ほか：厚生省心身障害研究 平成元年度研究報告書 p78-80
- 2) 芳野 信ほか：厚生省心身障害研究 平成3年度研究報告書 p133-135
- 3) 倉田 晋、滝 芳樹：特殊ミルク情報 24:5-7, 1992
- 4) Yoshino M et al: Pediatric International, in press
- 5) 佐倉伸夫ほか：特殊ミルク情報 34:17-27, 1998
- 6) Waggoner DD et al: J Inher Metab Dis 13:802-818, 1990
- 7) Schwetzer S et al: Eur J Pediatr 152:36-43, 1993

分担研究：効果的なマスキング事業の実施に関する研究

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

研究要旨

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、改めてこれまでに追跡調査に協力を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。

研究協力者

青木菊麿

(女子栄養大学小児保健学)

研究目的

我が国の疾病予防対策としての新生児マス・スクリーニングが開始されてから、発見されてくる先天性代謝異常症の患児についての追跡調査はスクリーニング開始当初から継続されてきた。スクリーニング開始初期に発見された症例については、現在まで20年に及ぶ調査が続けられてきたことになるが、最近になって追跡調査に伴う個人情報の問題が議論されるようになり、次第に追跡調査そのものが困難になりつつある。しかし、新生児マス・スクリーニングの実施は国の方針でもあり、発見された症例の健全育成が重要な課題である。新生児すべてを対象として、国の費用で発見されてくる症例は、費用-便益の立場からの評価を行うためにも長期追跡調査の必要性が強調されている。スクリーニングの実施と追跡調査は、車の両輪のごとき関係にあるともいわれているが、これまでも追跡調査の資料に基づいてヒスチジン血症のスクリーニングからの除外、フェニルケトン尿症の治療指針の見直し、など、様々な課題の解決に追跡調査の資料が十分に活用されてきた。又、これからはマターナルPKUへの対応が重要視されている。

これまで母子愛育会を事務局として、厚生省心身障害研究の課題の一つとして実施されてきた追跡調査の方法は、毎年全国自治体のスクリーニングセンターあるいは民間の検査センターに依頼して、当該年度のスクリーニング陽性例についての報告をお願いし、それに基づいてそれぞれの主治医に調査表を送付し、記入されたデータを母子愛育会総合母子保健センターにデータベースして厳重に保管・管理されてきた。

一方、一部の自治体によっては患児の個人情報保護の立場からスクリーニングに関する情報の提供は

不可能であるとのことで、スクリーニングの情報提供が望めなくなり、その割合は全国のスクリーニングの25%に達している。このような状況から、今後の追跡調査をどのように考えたらよいか、これまで追跡調査を依頼してきた全国の主治医を対象に、倫理面も含めて追跡調査の在り方について、アンケート調査を実施した。

研究方法

現在スクリーニングで発見される先天性代謝異常症、クレチン症、及び先天性副腎過形成症に対して、母子愛育会が追跡調査を依頼している医師に、別紙に示すような内容のアンケート調査用紙を送り、回答を求めた。それぞれの項目に対して「はい」、「いいえ」の記入を依頼し、記入のないものは無回答として分類した。調査期間は平成11年1月から2月にかけてであり、回答の内容を単純集計して百分率を求めた。

発送数は855通、33通が宛先不明であり、419通の回答が寄せられた。回答率は51%であった。

研究結果

追跡調査の必要性は98%の医師から支持されており、その必要性は十分に認められていることになる。調査は自治体単位ではなく、全国レベルとする意見が92%であった。追跡を実施する組織の在り方については、全国を対象に国あるいは母子愛育会のような組織とする意見が多かったが、母子愛育会がこのような組織として適切であるか否かについての疑問を抱く回答も30%であり、国が管轄すべきであるという意見が多かった。現在の追跡システムはあくまでも厚生省心身障害研究によるものであり、母子愛育会は正式に国から依頼されていない組織であることも原因と考えられた。しかし現状の母子愛育会での追跡調査の方法については74%の支持が得られている。母子愛育会ではこれまで特殊ミルク事業との

関連でスクリーニングで発見される先天性代謝異常症についての追跡調査を実施してきたが、その他にもクレチン症、先天性副腎過形成症についての追跡が1995年以来厚生省心身障害研究の立場から求められている。これに関しては両群を別々に追跡するのではなく、まとめて追跡する方がよいという意見が多く、それぞれに専門の委員会を設置してデータの管理などを行う必要があると考えられ、データの管理は中央でという意見が多かった。

個人情報保護は当然のことであり、患児や家族の不利益にならないような配慮が求められることには96%が賛同しているが、スクリーニングのインフォームドコンセントを得る際に追跡調査の了解を得ることがよいという意見も76%みられた。個人情報を保護しながら自治体は情報を提供すべきであるという意見は71%であり、反対は15%であった。

考察

新生児マス・スクリーニングの対象は遺伝性疾患

であり、個人情報の保護という点では特に慎重でなければならない。従って追跡調査を実施する場合は収集したデータの取り扱いなどに関する規定を作成しておく必要がある。アンケート調査の対象は追跡調査に協力を得ている医師ということで偏りが存在するかもしれないが、追跡調査の必要性は十分に認識されている。医師はスクリーニングで発見された症例に対しては医師対患者の関係で生涯に及ぶ治療・管理の継続を考えるのであるが、発症前に発見して健全育成を目的とする場合、生涯の管理が必要になる。そのための全国レベルでの追跡調査は当然求められるべきであり、これまで継続されてきた調査体制は今後も維持されていくことが必要である。

結論

個人情報を保護しながら、全国レベルでの追跡調査の必要性が確認された。国あるいは特定の組織での追跡調査の体制の確立が、今後の追跡調査の在り方に求められた。

アンケート調査用紙の内容と回答結果（数字は回答率%を示す）

1. 新生児マス・スクリーニングで発見される症例に対する追跡調査について	はい	いいえ	無回答
①追跡調査の必要性	98	1	1
②全国を網羅する追跡調査の必要性	92	5	3
③自治体単位での追跡調査の必要性	53	38	9
2. 追跡調査を実施する組織の在り方について			
①国（厚生省）が追跡調査の管轄をする	61	24	15
②国が民間の団体に委託するのがよい	23	62	15
③地域で自治体が追跡調査を実施する	27	56	17
④国からの正式な依頼を受けて母子愛育会が実施すべきである	57	30	13
3. 現状の母子愛育会（特殊ミルク事務局）から主治医宛の追跡調査の依頼について			
①妥当である	74	18	8
4. 新生児スクリーニングの内容は大きく先天性代謝異常症と内分泌疾患に分けられますが、両者の追跡調査について			
①いずれも母子愛育会で実施する	45	36	19
②愛育会にそれぞれ専門委員会を置いて追跡資料を検討する	51	31	18
③両者を別々に、異なる組織で追跡すべきである	22	56	22
④学会が中心になって追跡する	36	45	19
⑤先天性代謝異常症については「特殊ミルク情報」誌によりスクリーニングの結果などを報告しているが、この中に内分泌疾患の情報も入れる	66	21	13
5. 追跡調査の目的で収集したデータの取り扱いについて			
①国（厚生省）が管理すべきである	58	30	12
②各自治体で管理していくのがよい	18	63	19
③全国のデータを母子愛育会に集めて管理するのがよい	52	33	15
④先天性代謝異常症は発見頻度が低いので全国レベルで、内分泌疾患は発見頻度が高いので地域でデータを管理するのがよい	16	64	20
6. 個人情報の問題について			
①個人情報の保護が重要であり、そのため追跡調査は中止すべきである	2	86	12
②個人情報の保護に配慮しながら追跡調査をする	96	1	3
③個人情報に関係なく追跡する	2	83	15
④個人情報を保護しながら自治体は追跡調査の情報を提供すべきである	71	15	14
⑤スクリーニング採血時のインフォームドコンセントに追跡調査の必要性の承認を含める	76	14	10
7. 現行の追跡調査を今後も引き続き実施する場合の問題点について			
①現在の方法では個人情報の保護が不十分である	28	54	18
②現在の方法で特に問題はない	60	28	12
③追跡調査の資料が十分に活用されていない	56	26	18
8. 個人情報保護の目的で情報の提供が得られないことについて			
①情報提供を拒否する都道府県の増加は致し方ない	34	50	16
②各自治体にはそれぞれの事情があるので、条例などには従う	47	35	18
③追跡が可能な症例だけを集めて追跡調査をすればよい	37	49	14

分担研究：効果的なマスキリング事業の実施に関する研究

新生児マスキリング実施後のフォローアップ（追跡）について
－現状と今後の課題－

研究要旨

わが国におけるマスキリング実施後のフォローアップの現状と今後の課題に関する検討を行った。対象は、全都道府県および政令指定都市を用いた。マスキリング実施後のフォローアップに関しては、大部分の自治体が必要を認め、何らかの形でフォローアップを行っていた。しかしながら、情報の把握は十分ではなかった。インフォームド・コンセントの必要性に関しては、フォローアップの意義、具体的な内容と方法、プライバシーの保護についての説明は、殆どの自治体が極めて必要であるとしながらも、説明の実施は十分ではなかった。また、約半数の自治体で個人情報保護条例が制定されていたが、マスキリングのフォローアップに関して外部組織への情報提供が可能とするものの割合は少なかった。フォローアップを行う望ましい組織として、県の行政を挙げるものが最も多かった。ただし、患者の転居に伴い追跡が不可能になるため、全国的な追跡組織を整備する事が必要であり、その実現に対する法的整備の必要性が指摘された。

研究協力者

三笠洋明，久繁哲徳，片山貴文
（徳島大学医学部衛生学講座）
青木菊麿（女子栄養大学）

研究目的

わが国で新生児マスキリングが開始されて以来20年以上が経過している。しかしながら、その有効性の根拠が明確に確立されていない段階で導入されたことが大きな問題点として指摘されている。従って、現在実施されているマスキリング事業に関しては、技術評価の枠組みによる総合的な評価が必要とされる。とくに、マスキリング実施後、陽性者並びに患者、更にはマスキリング以外で発見された症例(マスキリング未受診者の臨床的発見例および偽陰性例)を把握する事が重要な課題となる。

一方、患者の人権を保証する事が保健医療の基本的条件となってきたため、マスキリングについても、効果評価に基づく受診者へのインフォームド・コンセントが求められている。

そこで、マスキリングの実施責任者である行政が、マスキリング実施後のフォローアップについて、どのような対応を行なっているか、その現状と問題点、今後の課題について検討を行いたいと考えた。

研究対象および方法

対象としては、全都道府県および政令指定都市

59自治体を用いた。各自治体の母子保健担当の部署に対し、1999年1月に郵送法による調査を行った。有効回答数（率）は59(100%)であった。

調査項目としては、1.マスキリング実施後のフォローアップ(追跡)の必要性について 2.マスキリング実施後のフォローアップの現状について 3.望ましいフォローアップのあり方について 4.インフォームド・コンセントの必要性 5.個人情報保護条例との関連 6.法的整備の必要性に関する20項目を用いた。

研究結果

1. マスキリング実施後のフォローアップ(追跡)の必要性について

フォローアップの必要性を表1に示した。フォローアップが必要とするものの割合は95%を占めていた。フォローアップが必要であると答えた場合、その対象者として患者のみとする割合は7%、患者および陽性者は85%であった。

フォローアップの利益については、表2に示すように、早期発見・早期治療の確認が95%、陽性者の疾病発生の有無の確認、マスキリングの効果評価、患者の健康改善の把握がそれについていた。次世代への影響に対する対策を挙げるものは34%に止まった。

また、フォローアップの責任の所在についての結果を表3に示した。フォローアップの責任は都道府県および政令指定都市が担うべきであるとするものが58%と最も多く、国、保健所がそれについていた。

2. マスククリーニング実施後のフォローアップの現状について

フォローアップの実施の有無の結果を表4.aに示した。患者および陽性者に実施している割合が58%と高く、患者にのみ行っているものは17%であった。その他も合わせると78%におよんでいた。しかしながら、疾患別（表4.b）に見ると、最も高い実施率がフェニールケトン尿症の49%であり、神経芽細胞腫を除く他の疾患に関する実施率は40%前後であった。

患者および陽性者の人数の把握についての結果を表5.aに示した。患者と陽性者の実数を把握しているものの割合が66%と最も高く、陽性者のみがそれに次いでいた。患者、陽性者およびマスククリーニング以外での発見例の3者を把握しているものは10%に止まった。

患者あるいは陽性者の個人情報の把握についての結果は表5.bに示すように、患者と陽性者の実数を把握しているものの割合が58%と最も高く、陽性者のみがそれに次いでいた。患者、陽性者およびマスククリーニング以外での発見例の3者を把握しているものは7%に止まった。個人情報を一切把握していないものも3%あった。

3. 望ましいフォローアップのあり方について

フォローアップを行う場合の望ましい組織についての結果を表6に示した。都道府県および政令指定都市が行政として行うのが望ましいとする割合が42%と最も多く、次いで県および指定都市で公的な委員会を作る、国の委員会等が挙げられた。

他の自治体に転居した場合の患者の把握に関する結果を表7に示した。72%のものが、患者の把握は不可能と答えており現在の体制では十分な追跡は困難である事が認められた。

4. インフォームド・コンセントの必要性

インフォームド・コンセントの際に必要な説明に関する結果を表8に示した。プライバシーの保護、フォローアップの意義、具体的な内容と方法、についての説明は何れも90%を越える自治体が必要（極めて必要+必要）と答えていた。

インフォームド・コンセントにあたっての説明の現状を表9に示した。実際に実施している（少し実施+ほとんど実施）割合は、何れの項目も40%台であった。

また、説明後の同意をとる必要性に関する結果を表10に示した。極めて必要とするものが68%であったが、どちらとも言えないとするものが19%であった。

5. 個人情報保護条例との関連

個人情報保護条例が制定に関する結果を表11に示した。個人情報保護条例を制定している割合は54%

であった。

個人情報の提供の可否に関する結果を表12に示した。全体を見ると個人情報の提供が可能である割合は39%であった。個人情報保護条例が制定されている自治体では、その他（何らかの検討が必要である）が44%と最も多かった。個人情報保護条例が制定されていない自治体では提供できるとするものが48%と最も高かったが、出来ないとするものも40%とそれに次いでいた。

全国規模のフォローアップ時の個人情報の取り扱いについての結果を表13に示した。県および指定都市（あるいは委員会）までが把握すると答えたものが58%と最も多く、国あるいは国の委員会に提供すると答えたものが34%とそれに次いでおりこの2者で92%を占めていた。

6. 法的整備の必要性

患者のフォローアップに関して患者の利益になる事が予想される場合には外部に情報を提供できるとする法的整備の必要性についての結果を表14に示した。極めて必要とするものは56%と最も多かったが、どちらとも言えないとするものも31%あった。

考察

ほとんどの自治体が患者および陽性者に関するフォローアップが必要と答えており、ほぼ共通の認識が成立している事が認められた。

フォローアップの利益については、早期治療受診の確認、陽性者の疾病発生の有無の確認、マスククリーニングの効果の評価、患者の健康改善の把握などが過半数を越えていた。しかし、次世代への影響に対する対策を挙げたものは少なかった。フォローアップの利益に関しては自治体間で十分な合意が成立していない事が認められた。

多くの自治体は何らかのフォローアップを行っている事が認められたが、個別の疾患では追跡は比較的低率であった。これは、疾病名を記入式にした事も原因の一つではないかと考えられる。

情報の把握に関しては、実数あるいは個人情報の把握の何れも、患者並びに陽性者の両方を把握しているものは5ないし6割であり、更にマスククリーニング以外で発見された患者まで把握しているものは1割程度と十分ではなかった。

フォローアップを行なう望ましい組織に関しては、都道府県および政令指定都市が行政として、または委員会を作り行うのが望ましいと答えたものが大部分であった。しかしながら、現状では他の自治体に転居した場合、患者の把握は不可能と大部分のものが答えており、追跡方法に関しては、個人情報の取得に関する問題も含めて基盤整備が必要である事が

認められた。

インフォームド・コンセントに関する説明は何れの項目も強い必要性を認識している事が認められたが、現実はその説明を実施している自治体は、少し実施しているを含めても半数に満たず十分ではない事が認められた。今後フォローアップの為のインフォームド・コンセントに関しては、単に個人情報を取得するための単なる免罪符とするのではなく、個別の患者が決断することができるような内容であるかどうか十分な検討が必要であろう。

同意確認の必要性に関しては消極的な意見が一部に見られインフォームド・コンセントの基本的な考え方がの理解が必ずしも十分ではない事が認められた。

個人情報保護条例が制定されている自治体はほぼ半数であった。制定されている自治体の方が、されていない自治体よりも、個人情報の提供は可能とするものも、不可能とするものの割合も低く、また、様々な要因の検討を要とするその他の割合が高かった。これは、保護条例の例外条項に相当するかどうかを検討するためであり、個人情報保護条例の制定が必ずしも個人情報の提供の障害になるわけではない事を示唆している。

外部の追跡機関等に個人情報を提供できるとする法的整備の必要性に関しては極めて必要とするものの割合は必ずしも高くはなく、どちらとも言えないし全く必要ないという消極的な意見も少なくなかった。次世代への影響に対する対策をこうじるこ

とに利益を見いだす自治体が少なかったこととも関連するが、フォローアップとは、患者の医療機関への紹介までであり、長期の追跡を想定していないものを含んでいることも関連していると考えられる。

結論

わが国におけるマスキング実施後のフォローアップの現状と今後の課題に関する検討を行なった結果、次のことが認められた。フォローアップおよびフォローアップ実施時のインフォームド・コンセントに関し、その必要性は認めながらも実施は不十分であった。フォローアップを行う組織としては都道府県および指定都市が挙げられたが、現状では転居の際にほとんどの自治体で追跡不可能となることが指摘され、追跡機関に個人情報を提供することが出来るとする法的整備の必要性を含む基盤整備の必要性が指摘された。

文献

- 1) 久繁哲徳：スクリーニング・プログラム導入に認められる条件の検討，厚生省心身障害研究「効果的なマスキングの施策に関する研究」平成8年度報告書 92-103
- 2) 久繁哲徳：マスキングを実施する上での生命倫理的問題に関する研究，厚生省心身障害研究「効果的なマスキングの施策に関する研究」平成8年度報告書104-110

表1. フォローアップの必要性

項目	頻度	割合
必要ない	2	3%
患者のみに必要	4	7%
患者および陽性者に必要	50	85%
その他	2	3%
無回答	1	2%
計	59	100%

表2. フォローアップによる利益

項目	頻度	割合
早期治療受診の確認	56	95%
陽性者の疾病発生の有無を確認	43	73%
マスキングの効果の評価	38	64%
患者の健康改善の把握	37	63%
次世代（子供）への影響に対する対策	20	34%
その他	5	8%

表3. フォローアップの責任の所在

項 目	頻度	割合
市町村	2	3%
保健所	10	17%
県および政令指定都市	34	58%
国	11	19%
その他	2	3%
計	59	100%

表4a. フォローアップ実施の有無

項 目	頻度	割合
実施していない	13	22%
患者にのみ実施	10	17%
患者および陽性者に実施	34	58%
その他	2	3%
計	59	100%

表4b. 対象疾患別フォローアップ実施の有無

項 目	頻度	割合
フェニールケトン尿症	29	49%
ガラクトース血症	27	46%
クレチン症	26	44%
先天性副腎過形成	25	42%
楓糖尿症	24	41%
ホモシスチン尿症	23	39%
神経芽細胞腫	12	20%

表5a. 患者および陽性者の人数の把握

項 目	頻度	割合
患者、陽性者の人数を把握している	39	66%
陽性者のみの人数を把握している	10	17%
患者、陽性者、マス以外発見例の人数を把握している	6	10%
患者のみの実数を把握している	2	3%
その他	2	3%
計	59	100%

表5b. 個人情報 の把握

項 目	頻度	割合
患者、陽性者を把握している	34	58%
陽性者のみを把握している	11	19%
患者、陽性者、マス以外発見例を把握している	4	7%
患者のみを把握している	5	8%
個人情報は一切把握していない	2	3%
その他	3	5%
計	59	100%

表6. フォローアップを行う望ましい組織

項 目	頻度	割合
各市町村が行政として行う	2	3%
各市町村が公的な委員会を作る	0	0%
都道府県および指定都市が行政として行う	25	42%
都道府県および指定都市で公的な委員会を作る	15	25%
国が行政として行う	4	7%
国が公的な委員会を作る	10	17%
その他	2	3%
無回答	1	2%
計	59	100%

表7. 患者が他の自治体へ転居した場合、患者の把握は可能か

項 目	頻度	割合
不可能	42	71%
可能	16	27%
無回答	1	2%
計	59	100%

表8. インフォームドコンセントに関する説明

項 目	少し必要+極めて必要	
	頻度	割合
プライバシーの保護についての説明	57	97%
フォローアップの意義についての説明	55	93%
フォローアップの具体的な内容と方法についての説明	53	90%

表9. インフォームドコンセントにあたっての説明

項 目	少し実施している+ほとんど実施している	
	頻度	割合
フォローアップの意義についての説明	28	47%
具体的な内容と方法	29	49%
プライバシーの保護	27	46%

表10. 説明後の同意確認の必要性

項 目	頻度	割合
全く必要ない	0	0%
あまり必要ない	1	2%
どちらとも言えない	11	19%
少し必要	4	7%
極めて必要	40	68%
無回答	3	5%
計	59	100%

表11. 個人情報保護条例制定の有無

項 目	頻度	割合
はい	32	54%
いいえ	25	42%
無回答	2	3%
計	59	100%

表12. 個人情報提供の可否

項 目	条例制定有り		条例制定無し		全 体	
	頻度	割合	頻度	割合	頻度	割合
個人情報の提供は可能	11	19%	12	48%	23	39%
個人情報の提供は不可能	7	22%	10	40%	17	29%
その他	14	44%	3	12%	17	29%
無回答	—	—	—	—	2	3%
計	32	100%	25	100%	59	100%

表13. 全国規模でのフォローアップ時の個人情報の望ましい取り扱い

項 目	頻度	割合
各市町村（あるいは委員会）のみが把握する	1	2%
各都道府県および指定都市（あるいは委員会）までが把握する	34	58%
全国追跡の国の公的機関（あるいは委員会）に提供する	20	34%
その他	3	5%
無回答	1	2%
計	59	100%

表14. 外部の追跡機関等に情報を提供できるとする法的整備の必要性

項 目	頻度	割合
全く必要ない	1	2%
あまり必要ない	2	3%
どちらとも言えない	18	31%
少し必要	4	7%
極めて必要	33	56%
無回答	1	2%
計	59	100%

分担研究：効果的なマスキング事業の実施に関する研究

ウィルソン病マスキングのための方略

研究要旨

Wilson病マスキングを実施するために、3歳児を中心とする1～7歳の幼児を対象に全国9施設においてパイロットスタディを実施した。検体は、濾紙血を中心とする採血検体および新鮮尿のいずれかを核施設の判断にて採集した。採血検体約6万名の検査にて、5例のWilson病患者を発見でき、採尿検体約5万名の検査にて2例の本症患者を発見した。本症の幼児期におけるスクリーニングの有用性を示すことができた。

研究協力者

青木総徳、清水教一、山口之利、坂本真理子
(東邦大学医学部第2小児科)

目標は3年間に約10万検体とした。また、新生児濾紙血については従来のパイロット・スタディ成績を用いて集計した。

研究目的

先天性銅代謝異常症の代表的疾患であるWilson病は、肝硬変・Kayser-Fleischer角膜輪および錐体外路症状を三主徴とする常染色体劣性疾患である。治療開始が遅れたり、進行例の場合、不幸な転帰をとる例が少なくなく、社会復帰困難例も多い。本症のわが国における発症頻度は、出生約3～4.5万人に1人とされ、現行新生児マスキング対象疾患であるフェニルケトン尿症の約2.0～2.5倍の頻度である。本症には、銅キレート薬内服療法が極めて有効であり治療および発症予防が可能である。また、本症は約95～97.5%の症例に低セルロプラスミン血症（低Cp血症）を示すため、血中あるいは尿中のCpを測定することにより、スクリーニングする方法が開発されている。

本症をスクリーニングするための問題点として、①スクリーニングする時期（適期）がいつか、②採血で行うかあるいは採尿で行うか、の2つの点が重要である。平成10(1998)年～平成12(2000)年の3年間に於いて本症スクリーニング導入のための結論を出すべく研究を開始した。

研究方法

全国9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、1～7歳児を中心にパイロット・スタディを実施する。測定項目は、①活性型Cp測定あるいは②Cp測定のいずれかとし、①活性型Cp測定は抗活性型モノクローナル抗体を用いたキット（出光ニッセイ）、②Cp測定は従来のポリクローナル抗体によるものでも可とした。試料は、採血（濾紙血）による場合と、新鮮尿による場合とした。パイロット・スタディの

研究結果

(1) 新生児濾紙血（現行マスキング用濾紙血による）を用いたパイロット・スタディ：

過去3年間の約165,000名の新生児濾紙血の検査にて、患者は1例も発見されなかった。ただし、幼児期に発見されたWilson病症例3例について、新生児期の保存濾紙血を用いたCp測定値は、2例がカットオフ値以下であったが、1例はカットオフ値より高かったとの報告があった。さらに、新生児期は健常児であっても生理的に、低Cp値あるいは低活性型Cp値状態にあり、Wilson病患者の低Cpあるいは低活性型Cp血症との区別が困難であるとの結論が出された。

(2) 3歳児を中心とした生後6か月児から満7歳児におけるパイロット・スタディ：

①血液を用いる場合の成績：

濾紙血、採血全血あるいは血清を用いた本症のパイロット・スタディは、全国9施設において約6万名が蓄積された。患児の発見は、同胞1組を含めて、5例が発見された。5例は、生後8か月～6歳の間に分布し、いずれも遺伝子解析の結果、本症であることが確認された。ただし、採血に対する困難な問題が多く指摘されており、誰が採血するか、採血料の設定が必要であること、両親に対する説明と同意を文書にていただくために病児に対する認識の低さが目立つため協力が得られにくいこと、などであった。幼児期を中心とする採血による本症のマスキングを構築する（システムを作りあげる）ための方略として、市町村保健センターにて採血する方法と地域の小児科医会の病院・開業医のところで採血する方法のいずれかがよいと考えられ、各研究協力者の個人的努

力によりシステム構築がなされて実施された。

②新鮮尿を用いる場合の成績および基礎的検討：

新鮮尿を用いる検討は、数施設において実施された。幼児および小学1年生の学童検尿にて採尿された新鮮尿（冷蔵庫4℃保存7日間以内を含む）を用いたパイロット・スタディは約5万名に実施され2名の患者が発見された。基礎的検討として、尿を用いるCp測定上の問題点は、i) 尿中Cpの劣化速度が早く新鮮尿（凍結保存不可）を用いる必要があること、ii) カットオフ値の設定により陽性率・再検率が極めて高くなる可能性があること、iii) 約5%前後の患者見逃し例（これは血液を用いてもほぼ同じ頻度と推定される）が存在すること、iv) 3歳児検尿あるいは小学1年生学童検尿のいずれかで行う、などが指摘された。

考察

Wilson病は、発症予防および治療可能な先天性銅代謝異常症である。しかし、本症の早期発見・早期診断が比較的困難なことが多く、発見された時には進行例であり、すでに非可逆性臓器障害をきたしている例が比較的多い。したがって、社会復帰が困難であったり、日常生活あるいは社会生活に支障をきたすことが多い。また、劇症肝炎などにより死の転帰をとる例が5~7%存在する。本症症例の約95~97%は血中Cp値が低値を示す。また、尿中Cp値も極めて低いことが報告されている。本症は血中あるいは尿中Cp値を測定することによりスクリーニング可能である。冒頭に述べたごとく、過去3年間あるいはそれ以上の期間、現行の新生児マススクリーニング濾紙血を用いて全国約10施設のパイロット・スタディにて症例の発見に至らなかった。その理由は、①新生児期は健常児であっても生理的低Cp血状態にあるためにWilson病患者と区別することが困難であること、②Wilson病患者の新生児期の報告が世界的になく、新生児期に低Cp血状態（生理的低Cp血状態よりもさらに低値）を示すかどうか不明であること、などが挙げられて、本症を現行の新生児濾紙血によるマススクリーニングは困難ではないか、という結論に達した。

Wilson病マススクリーニング適期は、現在、①

劇症肝炎の最年少発症例が5歳11か月児であること、②肝硬変が成立しない7歳以前、③神経症状がほとんど出現しない7歳以前、④尿中銅排泄増加が出現する3歳以降、などが議論されている。筆者としては、本症の治療開始年齢が3~5歳の間が適当と考え、尿中銅の増加し始める3歳以降が適当であろうと推定し、3~5歳を適期と考えている。本年（平成10）度から3年間は、3歳を中心とした1~7歳の間の年月齢にてパイロット・スタディを実施することにした。血液（含血清）および尿のいずれかを検体として、各研究協力施設において検体収集のためのシステムの構築をも併せてお願いした。幸いにも、幼児期を中心とした採血による検査蓄積が約6万名にて5例の患者の発見があり、尿検査蓄積が約5万名にて2例の患者の発見が報告された。

本症マススクリーニングは、再検率、検査技術上の問題等を考慮すると、3歳児を中心とした採血（血液）による低Cp（低活性Cp）血を指標とするのが最適であるが、採血上の問題（どこで、誰が採血するか）があると同時に、地域の小児科医協力による採血の場合の採血費用を考慮しなければならない。したがって、説明と同意を得ることも重要であり、スクリーニング受診率の低下が避けられないし任意制となろう。一方、3歳あるいは小学1年生の採尿は、採血という困難さを避けることができるが、カットオフ値の設定が難しく再検率が極めて上昇する。また、新鮮尿を用いる検査であり、検体の運搬方法や取り扱いに十分な知識の普及と徹底が必要であると推定する。

今研究期間中に、血液を用いるか、尿を用いるか、の結論を出す予定である。

結論

Wilson病をマススクリーニングすることは極めて有用である。本症のマススクリーニング適期は、3~5歳が最もよいと推定する。低Cp血状態あるいは尿中へのCp排泄の著明低値を指標として検査を行うが、血液によるスクリーニングか、尿によるスクリーニングか、について今後数年間の検討を終えて結論を出す。

分担研究：効果的なマスキング事業の実施に関する研究

1～6歳児を対象としたウイルソン病マスキングの検討

研究要旨

昨年度に引き続き宮城県小児科医会の協力を得て1～6歳児を対象としたウイルソン病のスクリーニングを実施した。3ヵ月間に1601名の濾紙血中のセルロプラスミン値を測定したところ2名が陽性であったが、再検査では正常化し精密検査対象者は得られなかった。3年間で総計6864名のスクリーニングを実施し2名の患者が発見された。乳幼児を対象とした本症スクリーニングは有用であり早期実現が望まれる。

平成8年度に発見された2症例の経過：症例598は2歳11ヵ月より亜鉛療法（35mg/日）を行ったが肝機能は正常、1日尿中銅排泄量は10mg/日以下でありコントロールは良好である。発症前ウイルソン病に対する亜鉛投与は有効であると考えられた。症例1882は発見当初より軽度肝機能障害が認められていたため3歳4ヵ月よりD-ペニシラミン療法（15～20mg/kg）を開始した。現在もGPTは35～55と軽度上昇、休業中の1日尿中銅排泄量も63mg/日と増加、抗核抗体も陽性化しており慎重に経過を観察している。

研究協力者

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）
白石広行（宮城県保健環境センター微生物部）
多田啓也（NTT東北病院）

CP測定はニッショー（株）の作成したCP測定キットを用い、濃度は全血表示で表わした。下位3パーセント以下以下の検体については同じ濾紙血を用いて再測定を行ない、再検でも低値であった検体について再採血を依頼した。

研究目的

ウイルソン病はD-ペニシラミンやトリエンチンなどのキレート剤により治療可能であり、早期より治療された者の予後は良好である。しかし、劇症肝炎や、肝硬変で発見され予後不良の経過を取るものも少なくない。我々は本症を発症前に発見するためのスクリーニングシステムの開発を目指し、1～6歳児を対象とした血中セルロプラスミン値を指標とするパイロットスクリーニングを行ったので報告する。また、平成8年度に発見されたウイルソン病患者についてもその治療経過を報告する。

研究方法

宮城県小児科医会の会員全員（180名）にウイルソン病マスキング実施にあたり協力依頼を行い、72名より回答を得た。そのうち賛同を得られた58名の会員に検査に当たったの説明書、同意書、濾紙、返信用封筒、切手、ポスターを発送した。対象は何らかの理由で上記医療機関を受診し採血の機会があった乳幼児とし、採血の際に余った血液を1滴濾紙に滴下して採取した。検査を行なうにあたっては保護者に説明を行ない、同意書に署名をお願いし、承諾が得られた者のみについてセルロプラスミン（CP）測定を行なった。

研究結果

1)平成10年度の結果

約3ヵ月間スクリーニングを実施し、1601名の濾紙血中のCPを測定した。2名が陽性となったが、再採血では正常化し精密検査対象者は得られなかった。平成8年度からの総計では6864名の検査を行い2名の患者を発見したことになる。

2)スクリーニングで発見された患者の経過

症例598（男児）：平成7年1月2日、2620gで出生。第1子。家族歴に特記すべきことなし。4歳1ヵ月現在体重14.5kg、身長99.2cmで発達発育は正常である。肝銅含量の測定では162mg/g wet tissueと軽度の増加にとどまっていた。ウイルソン病遺伝子の解析ではA803T変異と2871C欠失を持つ複合ヘテロ接合体であった。治療開始前より血中CP、銅の低値以外は検査上異常なく、臨床的にも特記すべきことはなかった為4ヶ月間D-ペニシラミンを投与した後亜鉛の投与に変更した。剤形は硫酸亜鉛末を用い亜鉛として35mg/日の量で投与を行った。その後も肝機能は正常、血中銅は6～7mg/dl、1日尿中銅排泄量は10mg以下でありコントロールは良好である。

症例1882（女児）：平成5年10月27日、2790gで出生。初診時（3才1ヵ月）発達発育は正常であっ

たが、すでにGOT、GPTの軽度上昇が見られていた。肝銅含量は1170mg/g wet tissueと著増していた。遺伝子解析ではR778LとG1035V変異の複合ヘテロ接合体でありウイルソン病と診断された。患児は発熱時にGPTが200台に上昇するなど既に肝障害を認めていたためペニシラミン20mg/kg投与を開始した。5歳4ヶ月現在体重16kg、身長104cmと理学的には問題ないがトランスアミナーゼは35~55と上昇、休業中の尿中銅排泄量も63mg(4mg/kg)/日と高値である為ペニシラミンの増量も考慮中である。また、抗核抗体も陽性化しており慎重に経過を観察している。

考察

我々は1~6歳児を対象としたウイルソン病マススクリーニングを平成8年度から現在まで3年間実施した。合計6864名の血中セルロプラスミン値を測定し2名の患者を発見することが出来た。このようにウイルソン病のマススクリーニングは患者の早

期発見に有用である。スクリーニングの時期は1歳以降6歳までが適当と考えられ、1歳6ヶ月健診や、3歳児健診にあわせて実施するのが望ましいと考えられる。

ウイルソン病の治療には従来キレート剤が用いられてきた。しかし、ペニシラミンには多くの副作用が知られており、その為服薬を中止せざるを得ない症例も少なからず存在している。今回我々は発症前ウイルソン病患者に対して亜鉛療法を行った。亜鉛は腸管粘膜でのメタロチオネインを誘導し銅の吸収を疎外することが知られている。また、重篤な副作用も皆無であるため本例の如く発症前の症例には亜鉛投与が有用であると考えられる。

結論

濾紙血中セルロプラスミンを指標とした1~6歳児を対象とするウイルソン病のマススクリーニングは本症の早期発見に有用であった。今後可及的早期に実施されるのが望ましいと考えられる。

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

徳島県における乳幼児ウィルソン病任意スクリーニング検査成績

研究要旨

1993年から徳島県および香川県で現行新生児マス・スクリーニングシステムにおいて新生児を対象としたウィルソン病マス・スクリーニングを実施してきたが、患児を見いだすことはできなかった。そこで1998年1月より徳島県において徳島県小児科医会の協力のもと希望者を対象とした乳幼児ウィルソン病スクリーニング検査を実施した。1999年1月までに674名の希望者に対してスクリーニング検査を行ったが、このうちカットオフ値以下の要再検査者は23名で、20名に対して再採血検査が行われ、5名が精密検査となった。この5名のうち2名は正常、1名は常染色体優性遺伝の低セルロプラスミン血症もしくはウィルソン病の保因者と考えられた。1名は現在低年齢であり、今後も経過観察を行っていくことが必要と考えられた。残りの1名は肝機能障害が認められたが、その改善とともにセルロプラスミン濃度、血中銅濃度とも正常化し、肝機能障害による一時的な低セルロプラスミン血症と考えられた。これまでの検討で現在のシステムでは、再検査率が高いことと受検者が少ないことが問題点として考えられ、今後カットオフ値の見直しを行うとともに検査に関する啓蒙を十分に行うことが必要である。

研究協力者

伊藤道徳、山本千鶴子、黒田泰弘
(徳島大学医学部小児科)
松原育美 (徳島県保健環境センター)

研究目的

ウィルソン病は放置されれば肝硬変や錐体外路症状などを呈する予後不良な疾患であるが、早期発見・早期治療により発症を予防することが可能である。1993年8月から現行新生児マス・スクリーニングシステムにおける新生児ウィルソン病スクリーニング検査の可能性を検討するために、現行の新生児マス・スクリーニングシステムにおいて徳島県・香川県で約70,000人を対象としてウィルソン病マス・スクリーニングのパイロットスタディを行なってきたが、患者を見いだすことはできなかった。そこで、生後6カ月から6歳児を対象とした乳幼児期ウィルソン病スクリーニング検査システムを徳島県において構築し、1998年1月から乳幼児期ウィルソン病スクリーニング検査を実施したのでその成績を報告する。

研究対象および方法

徳島県小児科医会会員に協力依頼を行い、承諾の得られた医療機関を受診し、ウィルソン病スクリーニング検査を希望し、保護者から同意の得られた乳幼児を対象とした。この対象者から濾紙血を採血し、検査機関である徳島県保健環境センターへ郵送した。ニッショーから提供を受けたホロセルロプラスミン測定用ELISAキットを用いて、郵送された濾

紙血中ホロセルロプラスミン濃度を測定した。カットオフ値(10mg/dl)以下の検体については、同一検体で再測定を行い、再測定でもカットオフ値以下の場合に再採血検査を依頼した。再採血検査でもカットオフ値以下の場合には精密検査として医療機関における精密検査を実施した。

研究結果

1998年1月から1999年1月までに674名の乳幼児がウィルソン病スクリーニング検査を受検した。受検者の年齢は6カ月から8歳7カ月であったが、1~3歳が主であった。また、674名の血中ホロセルロプラスミン濃度の平均±標準偏差は 14.38 ± 3.37 mg/dlであった。本スクリーニング検査を実施する前の予備的検討で設定したカットオフ値10mg/dl以下の初回検査陽性者は23名(3.41%)であった。この23名に再採血検査を依頼し、これまでに20名が再採血検査を受検した。再採血検査でもカットオフ値以下であったのは20名中5名で、この5名に対して精密検査を行った。精密検査受診者5名のうち2名は、総セルロプラスミン濃度、ホロセルロプラスミン濃度、血中銅濃度とも正常範囲にあり、正常と診断した。1名は総セルロプラスミン濃度、ホロセルロプラスミン濃度は正常値以下であり、血中銅濃度は正常下限であった。母親では総セルロプラスミン濃度、銅濃度とも正常であったが、父親の総セルロプラスミン濃度、銅濃度とも正常値以下であり、本患児は常染色体優性遺伝の低セルロプラスミン血症またはウィルソン病の保因者と考えられた。残りの