

向)があった。それ以外の検討項目は両群間に有意差を認めなかった。

考察

初発時から治療開始間での時間差は両群間に有意差を認めず、治療開始の遅滞が神経学的予後に関して不良因子になるという仮説は支持されなかった。しかし、今回の検定に利用できた症例数は必ずしも充分ではなく、今後さらに症例の蓄積が必要である。さらに、今回の集計には死亡例が含まれておらず、生命予後に与える影響は初発時から治療開始間での時間差を含め検討したすべての項目につき検討できなかった。今後、死亡例のデータも含め生命予後因子の検討の必要がある。

いっぽう、生後6ヶ月までのロイシン耐容量が有意の因子としてあがった。このことは、神経学的予後因子として遺伝的に規定された重症度が大きいこ

とを示唆する。

文献

- 1) 芳野 信：マススクリーニング運営システムに関する分析。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 平成元年度研究報告書 p18-80.
- 2) 芳野 信：一次スクリーニングから診断確定・治療開始間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- 平成10年度厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業)報告書(第1/6) p333-334.
- 3) Yoshino M, et al.: Management of acute metabolic decompensation in maple syrup urine disease: a multi-center study. *Pediatr Internat* 41:132-137, 1999.

表1. 神経学的後遺症の内訳

症例	知能/発達指数 (測定年齢)	その他
7	84 (3歳4ヶ月)	9歳時、知能低下との記載あり 知能障害あり
8		
9	精神運動発達遅滞あり	
10	76 (6歳)	痙性麻痺
12	76 (6歳1ヶ月)	
13	70 (2歳6ヶ月)	
14	20 (5歳8ヶ月)	

表2. 基本的統計量

	M±SD	中央値	範囲
新生児期			
1 初発時日齢 (日)	30 ± 78	9	4 - 300
2 治療開始日齢 (日)	67 ± 197	12	4 - 750
3 1と2の時間差 (日)	37 ± 119	3	0 - 450
4 治療開始前血中Leu値(mg/dl)	29.3 ± 21.3	30.1	4.7- 71.0
5 神経症状持続期間 (時間)	170 ± 299	14	0 - 960
乳児期以降			
6 生後~6か月までの Leu耐容量 (mg/kg/日)	112 ± 53	98	40 - 230
7 新生児期以降の発作回数	0.357 ± 0.745	0	0 - 2
8 意識障害の持続時間 (時間)	38 ± 134	0	6 - 504

表3. 神経学的後遺症の危険因子

	神経学的後遺症			P
	全症例 (n=12)	なし (n=7)	あり (n=5)	
新生児期				
1 初発時日齢 (日)	10.4±5.0	11.4± 5.8	9.0 ± 3.7	0.3929 ns
2 治療開始日齢 (日)	15.8±8.1	13.3± 4.3	19.4 ± 11.1	0.3414 ns
3 1と2の時間差 (日)	5.9±9.8	1.9± 2.5	11.6 ±13.6	0.3051 ns
4 治療開始前				
血中Leu値(mg/dl)	34.4±18.9	24.6±10.4	48.0 ±20.4	0.3591 ns
5 神経症状持続期間 (時間)	204±315	28 ±63	451 ±370	0.0830 o
乳児期以降				
6 生後～6か月までの				
Leu耐容量 (mg/kg/日)	118±55	150 ±47	73 ±23	0.0043 **
7 新生児期以降の発作回数	0.4±0.8	0.7 ±1.0	0.0±0.0	0.1786 ns
8 意識障害の持続時間 (時間)	2.0±3.9	3.4 ±4.7	0.00.0	0.3778 ns

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（2）

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、特に発見された先天性代謝異常症について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、追跡調査に対する自由意見を求め、これを分析した。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考えられた。

研究協力者

青木菊麿（女子栄養大学小児保健学）

研究目的

新生児マス・スクリーニングで発見された症例を永年に亘って追跡調査することは、実施されているスクリーニングの効果が正しいかについて評価を行う上で大変重要なことである。スクリーニングの実施と追跡調査は、いわば車の両輪のごとき関係にあるともいわれている。今回はこれまで長期にわたって追跡調査を依頼してきた全国の主治医を対象に、倫理面も含めて今後の追跡調査の在り方について求めたところ、匿名ではなかったにもかかわらず多数の意見を得ることが出来たので、この内容検討することを目的とし、今後の追跡調査の在り方の参考にすることにした。

研究方法

前回調査した内容を分析した。各項目に自由意見の記載を依頼したところ、無記名調査ではないにも関わらず、多数の様々な意見が寄せられた。これらを項目別に分けて、その内容を検討した。

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。それに対して賛同する意見は非常に多く見られた。しかしこれまでの追跡調査で医師へのデータの還元が不備であるという指摘が多かった。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。様々な意見が寄せられたが、これらを参考にして今後の追跡調査を検討していく必要があると思われた。

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。スクリーニングを実施している、あるいはそれを監督している行政では個人の守秘義務が重要視されている。そのことが個人情報を扱う追跡調査を非常に困難にさせている。しかし、新生児マス・スクリーニングと追跡調査の必要性は医師を対象とした調査では十分に認識されている。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。そのためにも様々な分野に働きかけて、追跡調査の可能性を模索する必要があると考えられた。

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。

以下はアンケート調査に対する自由意見（平成10年度厚生科学研究）を項目順に羅列したものである。

追跡調査についての貴重な意見であるので、寄せられた意見は殆どもれなく記載した。

(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の必要性について

- ・先天性代謝異常症は症例数が少ないので、全国レベルでの取扱が必要。
- ・転居する人もいるので、全国的に調査する必要がある。全例追跡すべきである。
- ・全国レベル、自治体単位、いずれの単位でも行うべきである。
- ・一回のみの調査でよい。
- ・当科ではBH4欠損症をフォローしている。スクリーニングで全国調査の結果が分かり、診断治療が比較的スムーズに行えたと感謝している。今後症例を特殊ミルク事務局に還元し、今後の治療に役立てていかねば、と考えている。
- ・追跡調査の用紙が同じであれば、自治体単位で追跡調査できると思うが、全国レベルでなされていて、その結果が自治体に還元されれば問題はない。
- ・新生児マス・スクリーニングで再検査または精査必要と評価された症例が実際どのような診断に至ったか、は絶対に調査が必要と考える。しかし、その後の経過については追跡調査は必ずしも必要と思わない。
- ・主体はどこでもよいが追跡調査は必要。全国規模の追跡を優先すべきである。
- ・追跡は必要だが、一部が独占して情報を持つのはよくない。
- ・出産時は多くの陽性者が出るので、正しく疾患が決定したものだけ報告すればよい。それも1回のみ、毎年くるのはおかしい。False positiveやheterozygotesなどは報告の必要なし。

追跡調査の必要性については、前回98%の医師から支持が得られており、全国レベルでの追跡は92%が必要とされた。自治体単位での追跡の必要性ありは53%であった。新生児マス・スクリーニングで発見された症例に対する追跡調査の必要性は、殆どの医師が認めていた。これからは、どのように追跡調査を行うかを検討する必要があると思われる。

(2) 追跡調査を実施する組織の在り方について

- ・全国のおよび自治体レベルでの調査に関しては、内容的に差ができる可能性があり、自治体単位での追跡調査の結果を全国レベルの調査として集計する方法がよい、と考える。
- ・きちんとできていれば自治体単位は不要。患者さんの移動が多いため、自治体単位ではフォローが困難。

・疾患により全国レベルあるいは自治体を分けて実施する。

- ・自治体単位で追跡調査を行い、全国で集計する場合に必要な情報を提供する。両者から追跡調査の依頼をされるのは大変である。
- ・確実になされるなら、全国あるいは自治体どちらがされても構わない。
- ・マススクリーニングは国の事業であるので、追跡調査も国で行えばよい。そしてその結果を医療側、患者側に還元する。
- ・自治体単位で調査して中央に集め、自治体にフィードバックするのがよい。
- ・自治体単位では出産場所と居住地が異なる場合、大きな問題である。よって、全国規模の組織が必要である。
- ・全国単位と自治体単位の連携をいかにするかが問題である。
- ・秘密の保持からは、国か母子愛育会。行政のスリム化により、国家公務員が減少するなら母子愛育会であるが、どういう組織が分からない。
- ・母子愛育会が各自治体あてに追跡調査を行い、主治医に対する調査は自治体レベルで行う。
- ・本来は国と思うが、現状に即して母子愛育会とする。
- ・学会または愛育会等の民間団体がよい。
- ・現状通りでよいと思うが、正式依頼がなくプライバシーの点で問題が生ずるようならば、正式に母子愛育会にお願いすればよい。
- ・日本小児科学会の分科会が国から依頼を受け実施する。
- ・どちらの疾患群でも、家族の居住地の異動、進学に伴う学生としての単身の異動など、出生地単位でもフォローでは問題が生ずる。全国的な症例登録と、重複登録を避けるネット化が必須である。
- ・これが最も難しい問題である。国から離れることがポイントであり、この目的は本来厚生省心身障害研究などの研究費とは別の問題と思う。
- ・母子愛育会が国から正式に依頼を受けるのが、現状を踏まえればよい方法である。
- ・具体的にどこが管轄すべきか分からないが、追跡の完全性と個人のプライバシーが守れることの両者が満足されれば、それ以外の機動性、経済性から判断すればよい。
- ・国の統括下で民間団体に施行してもよい。歴史的に愛育会がしてきたのなら、継続して行って貰いたい。
- ・既存の実績があるので母子愛育会でもいい、と思うが、いずれにしろ国レベルの正式な機関が追跡調査をすべき、と思う。

- ・追跡は医師しかできない。国の指導のもと、学会や班会議が中心にすべき、と思う。もちろん母子愛育会でおこなうのも結構である。
- ・当然、国が行うべき。酵素異常を持っている限り、追跡、援助が必要である。
- ・母子愛育会が実施して頂くとありがたい。フィードバックされ得ない情報は無駄な労力である。
- ・各地域により（自治体により）、取り組み方に差があるのではないか。そのためどこかで統括して全体をみる機関、または部署が必要ではないか。
- ・どこが主体か分からないが、患者の把握は必要。国が責任を持つ。
- ・愛育会の能力が分からない。国が直接あるいは地域でという方法では適切な集計、解析、今後へのフィードバックができない。専門家を集めた団体（学会委託でもよい）に任せるべき。
- ・国の管理下のもとで、何らかのスクリーニング中央調査組織がおこなう。地方（自治体等の調査組織）が調査し、中央に報告するようなシステムがよい。
- ・国あるいは自治体どちらでもよい。それが不可能なら母子愛育会でも構わない。
- ・学会などがよい。データベースが確実に継承されればよい。
- ・小児慢性特定疾患の継続時に、もう少し詳しい記載をするようにして貰ってはどうか。成人になった場合、追跡調査は、母子愛育会が別に行うのがよいのではないか。
- ・ある程度の強制力がないと調査はできない。
- ・国でも愛育会でもよい。自治体単位ではなく、全国を網羅できる体制が必要。
- ・民間団体あるいは母子愛育会がベスト。国もよいが無理である。
- ・現在の愛育会での調査を実施しているのが誰なのか、不明瞭だ。各自治体での集計は必要でしょうし、その結果を国が集めてくれればよい。
- ・母子保健課において何の疾患が何名か位の管理でよい。今のような身長、体重、ラボデータは不要である。
- ・自治体では転居に伴うフォローができない。
- ・国が各学会に委託し、委員会を設けて行う。学会誌への報告と同時に協力機関に報告書を送る。
- ・歴史的流れもあり、母子愛育会が適当。今までの実績が大切。
- ・自治体が積極的に追跡調査に関与すべき。いずれも国からの依頼が必要。
- ・理想的には自治体が追跡調査を行い、その結果を国に報告する形をとるべき、と考える。群馬県については、この方法が可能であるが、すべての自治体

これに習うのは難しい。

- ・厚生省がすべてを調査できるか、どうか。
- ・国の研究費に依存している限り、自己決定ができない。同じ条件ですが、「鳥取先天異常モニタリング」も行政と基本的に別です。
- ・調査内容等は問題がないし、神奈川県では追跡調査が行われているので、協力しているが、プライバシー保護の観点から民間団体が依頼するのは妥当ではない。
- ・各自治体からの報告をまとめる形でよい。
- ・公共のものは公共が行うことが望ましい。（公共の方がプライバシーが保護される訳ではないのですが）地域で調査したものを一括して国へという形がベストと思われる。
- ・マス・スクリーニングが国の事業である以上、追跡調査を国が直接行うべき。
- ・厚生省独自の追跡調査が実施しやすい時代かと考える。
- ・自治体との重複データ、予め自治体に報告した症例データは調査の中に組み込む。
- ・厚生省研究班で追跡を行うべき。
- ・追跡調査は厚生省に委員会を設け、国の事業として行う。
- ・いずれも自治体が行うべきであり、民間団体が行うべきではない。
- ・特殊ミルク事業とスクリーニング事業は切り離して考えるべきである。

スクリーニングは国の事業であるから、追跡調査も国が行う、という意見が過半数を占めていたが、様々な意見が述べられていた。今後追跡調査を実施していく組織について、検討する必要があると考えられた。

（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

- ・調査を一本化して欲しい。現状では、数カ所から追跡調査用紙が送られてきている、と思う。もっと、一回の調査で済むシステムにして欲しい。
- ・特殊ミルク事務局でもどのように利用されているか、分からない。
- ・一過性の異常、偽陽性例、当該疾患が否定された例は、追跡調査の依頼を中止して欲しい。
- ・記載事項がもう少し簡便にできるればもっとよい。
- ・数年で転勤があり、フォロー時には主治医でなくなっているので、できれば病院又は診療科責任者宛で依頼して欲しい。
- ・特殊ミルク事務局の名前を変更して先天性代謝異常症、内分泌疾患の追跡をする。

- ・愛育会の立場をより明確にすべき時期にきていると思われる。また、別に厚生科学研究班は、この追跡調査とはどのような関係にあるのか明確にすべきであり、単に研究班の下請けでは問題である。
- ・漏れが多い。民間の専門家に任せの方が漏れが少なくなると思う。記入に対しては薄謝を呈すべきである。
- ・特殊ミルクを使用している症例については追跡調査して、更により治療に適切なミルクを開発して欲しい。
- ・クレチン症の初診時から病型分類を要求するような、臨床現場とかけはなれた内容は不適切である。
- ・その地域の基幹病院が平等に診察できるシステムをつくって欲しい。
- ・母子愛育会が民間組織であることを今までしらなかった。患者のプライバシーを報告する以上、公的機関が望ましい。但し、地方自治体は症例も少なく、調査の方法もバラバラになってしまうので、国（厚生省）が主体となって実施すべき。
- ・疾患によっては、初めの診断と変わってくるものがあるため、このシステムでは調査漏れが多くなると思われる。現状ではすべての把握は不可能。
- ・特殊ミルクを使用していない患者についてまで、主治医や保護者の知らないうちにデータが集められるのは問題である。
- ・患児の保護者が非協力的であると追跡調査ができない。
- ・何時までも病院から調査されるのでいやがる患者が多い。特に15才以上になった場合。
- ・妥当と思うが、記入項目が多すぎて負担が大きい。
- ・追跡調査のみでは不十分。治療、経過観察の症例について全国的に一致した方法を提示していく必要性あり。
- ・ミルクを使った症例は妥当だが、クレチン症の追跡は異なる機関がよい。
- ・自治体（県）の調査とダブリ面倒、一本化をすべきである。

母子愛育会でこれまで実施してきた追跡調査については、妥当であるとする意見が74%であったが、その内容については実に様々な意見が寄せられた。これらを参考にして、今後の追跡調査の在り方を検討するべきであると考えられた。

（４）新生児マス・スクリーニングの内容は先天性代謝異常症と内分泌疾患に分けられるが、両者の追跡調査について。

- ・現時点で内分泌疾患について追跡調査している機関があれば、それを発展的に利用するのがよい。症

- 例の取り合いで学会や各団体が権力闘争しないこと。小児科学会が中心になることがよいかもしれない。
- ・代謝異常症は頻度が低いので、全国調査する必要がある。内分泌疾患は各地区ブロックごとで集計すればよいと思うが、専門家のいない自治体では無理だろう。
- ・先天性代謝異常症、CAHなど比較的稀で治療機関が限定されている疾患は全国調査が可能である。クレチン症は頻度も多く、医療機関も多いと思うので、これは自治体単位で集計し、全国データとするのがよい。
- ・もし今後の治療方針の決定を目的とする場合、愛育会が積極的に関与し、治療内容を検討した方がよいと思う。
- ・内分泌疾患は母子愛育会と異なる単位で追跡調査が望ましいが、現状を継続するなら、内分泌疾患の情報も「特殊ミルク情報」誌に入れるべきである。
- ・追跡調査は厚生科学研究で行っているのか、愛育会を中心とした調査なのかが問題になっているのではないだろうか。原点は新生児マス・スクリーニングを中心として広がったもので、学会などとなると少し別の問題が出てくるのではないだろうか。
- ・内分泌疾患の情報も何らかの形で報告して欲しい。
- ・スクリーニング学会で追跡し、先天代謝異常学会、内分泌学会へ報告する。
- ・内分泌疾患は特殊ミルクを必要としないので、新生児スクリーニングの業務をすべて母子愛育会が請け負う必要はないのではないか。愛育会に内分泌部門を置くなど予定があるのか。
- ・代謝疾患、内分泌疾患をまとめて追跡調査することは是非必要と考える。ただ、どういうシステムで、どこが行うかが問題である。
- ・現在、内分泌疾患（クレチン・副腎過形成症）について、どの組織が追跡調査しているか、不案内でよく分からない。もし、されていないようでしたら、小児内分泌学会と協力しながら、母子愛育会で専門委員会を置いて追跡するのがよい。
- ・どの組織でも、母子愛育会でもよい。追跡資料に基づく検討、活用がきちんとなされなければ意味がない、と考える。
- ・クレチン症の追跡調査は非常に困難と思う。すごい労力が必要となる。熱心な先生の居るところで、皆が協力できる自治体単位でしか十分な追跡はできない、と思う。
- ・クレチン症は数が多く一緒に論ずるべきではない。学会ではなく国が行うべきである。
- ・個人が特定できない方法であれば、いずれの方法でもよい。
- ・検討結果は学会に通知が必要。「特殊ミルク情報」

誌を入手したい。

- ・内分泌疾患まで手を広げることは不可能である。内分泌疾患は小慢扱いとなっていて、事実上集計は不可能である。愛育会は手を出さない方がよい。「下垂体性小人症」「小慢あつかい」「家族負担分支払いの保険金扱い」「自費扱い」の3つに分かれ、後者は追跡不可能であろう。糖尿病（N I D D M）は追跡不可能のことから、お分かり頂けると思う。
- ・母子愛育会で行うならが別々の委員会をおく。本来ならば学会が主導権を持つべきであろうが、学会が中心になっても何らかの機関に委託せざるを得ない。この場合異なる組織であってもよい。
- ・追跡は全国レベルでしなければいけない。拒否する自治体があるなら厚生省など公的な機関がするしかない。
- ・クレチン症は学会が中心で行うべき。
- ・いずれも自治体が行うべきであり、民間団体が行うべきではない。どこかで一元的に管理すべき。以下のプライバシーの問題もそこで話し合う。
- ・担当する専門学会の動きが分からない。学会がしっかりしていれば学会が中心になってもよい。
- ・マスキング学会、同学会誌、小児内分泌学会を活用する手もある。
- ・特殊ミルク情報誌が数多くの小児科医に読まれるなら、内分泌疾患の情報を入れてもよいと思うが、可能か。
- ・地域ごとの追跡調査方法を考慮してはどうか。発見頻度の少ない先天性代謝異常症については、全国的なものが必要。国または愛育会が全国集計する。
- ・内分泌疾患の情報は他に報告するものがなければ簡単に触れることは構わない。
- ・スクリーニングの結果は、できるだけ公のもの（多くの人が見る）に報告した方がよい。
- ・いい意味の専門医意識が追跡調査には有用と考える。定期的な追跡調査の報告が現場へのフィードバックとなると思う。可能であれば、毎年学会報告を行う。

愛育会での追跡調査にはほぼ賛同が得られているが、クレチン症は症例数が圧倒的に多いので、地域を中心とした追跡をするという意見が多かった。

（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

- ・国の管理のもとで学会が中心となって活動すべきである。
- ・全国規模で管理すべきである。公的機関での管理が望ましい。
- ・全国データと各自治体でのデータには差がある可

能性が大きいため、これまで通り、愛育会で管理し、医療現場に還元してくれるとありがたい。

- ・母子愛育会を中心にして、データは国、自治体ともに管理すべきと思う。
- ・国と自治体の連携をいかにするか。母子愛育会は現時点ではこれで問題はないと思う。
- ・各地域に専門の委員を設けるのは無理である。
- ・国、自治体両者がデータを管理しておく。母子愛育会が管理不能であれば、別な組織で行う。
- ・例えば北海道内では、数例しかいないPKUやガラクトース血症だが、全国ならば統計処理に耐えうるデータが得られ、治療法も一般化しやすい。
- ・民間あるいは自治体の管理でよいでしょうが、まとめ役としては国が管理すべき。
- ・学会で管理する。
- ・クレチンは地域差があるので、地域ごとのデータ管理では患者に十分な情報が与えられないのではないか。
- ・国から依頼を受けた日本小児科学会分科会が日本小児科学会誌に定期的に発表する。
- ・学会を経て国が管理すべきではないか。
- ・追跡調査実施主体は自治体で、全国データの管理は国が行うべきである。
- ・先天性代謝異常症も内分泌疾患も責任をとれる機関が全国レベルでのデータを管理するのがよい。（国でも愛育会でも構わない）
- ・自治体単位でなくてもよいと思うが、責任をもって管理していく病院や専門の医師がいれば、各自治体単位でもよい。
- ・本来、国（厚生省）の管理でもよいが、国は調査費を提供し、母子愛育会に委託するとはっきり位置づけた上で調査を行うのがよい。
- ・内分泌疾患も統計が取れる様にして欲しい。
- ・転居に伴い、追跡が困難にならないか、と思うので、全国レベルで統一する。
- ・国が正式に委託した機関が全国レベルで管理する。
- ・データ管理は自治体で、全国集計は愛育会がすればよい。
- ・いずれでも可であるが、法令できちんとすべき。そうでないと「力」がない。母子愛育会での調査が一番よい。
- ・国、地方自治体でのデータの管理に問題が生じているのであろう。委託された機関での管理がベターである。データ管理は国ではなく、専門家の団体（学会あるいは母子愛育会）が行うのが妥当である。
- ・全国レベルで検討した方が地域での問題を発見し易い。
- ・自治体で管理してもよいが、全国的にデータを管理する機関も必要。

- ・実施する組織が当然データを管理すべき。
- ・地域ごとだと専門家のいる地域とそうでない地域との隔差が大きい。すべての地域で真剣に取り組まれるか分からない。
- ・追跡調査をいつまで行うか、についても検討すべき点があると思う。クレチン症などは症例数が多いので、各自治体レベルで追跡データを集めるのが適当。
- ・調査結果や実態はどのような形で公表されているのか。せめて調査に協力した個人あてに「どこどこに載ります」というような告知のハガキが欲しい。

追跡調査で集められたデータをどのように扱うかについては、国（厚生省）が管理する、愛育会で管理するがそれぞれ過半数の賛同を得ているが、正しく、責任を持って管理して欲しいという意見が多かった。また、データを主治医に還元するようという意見も多かったが、当然のことである。

（6）プライバシーの問題について

- ・追跡調査を行う以上は全例の調査が必要。患者保護者の同意を得る。調査時期を決定する。保護者の同意が得られない場合は仕方ないが、各自治体の情報提供の拒否は避ける必要がある。
- ・自治体ではプライバシー保護がむしろ悪くなる。また、自治体は力が不足しており、これを全国集計しても不十分。
- ・プライバシー、例えば自治体職員から一般人へ、マスコミを通じてなど、正しく守られているのか、分からない。スクリーニング採血時のインフォームドコンセントで承認を含める際に、プライバシーが十分に守られることを盛り込まなければならないと思う。
- ・個人名をあるレベルから先は用いなければよい。
- ・もし今までプライバシーを侵害するような事例があれば周知させ、反省、検討すべきである。
- ・治療費を公費で賄っている以上、追跡調査に協力する義務があると思う。追跡調査に協力できないなら治療費を個人負担にすべきと考える。
- ・「プライバシー保護」という大義名分でどこまで提供を拒否できるのか。または提供しなければいけないのか、の討論なしで決めつけることはできない。
- ・現状を考えれば、すべてのベビーの両親プライバシーの問題まで説明することはできない。
- ・診断時にインフォームドコンセントの承認を貰う。診断に関しては、スクリーニングセンター（自治体が関与して）が正確な情報を得る方法を考慮して努力する。
- ・主治医が追跡調査について説明し、インフォーム

ドコンセントを得られた症例を対象として追跡を実施する。

- ・追跡調査がなされなければスクリーニングの長期評価ができない。情報提供を拒否する自治体は何を考えているのか。
- ・プライバシーの保護のために、どのようなことに気を付けているのか不明なので、なんとも言えない。
- ・プライバシー保護で不十分であるという事例（データの流出など）があったのか。
- ・現行の追跡方法で実際に問題が生じた事例があるのか。
- ・なぜプライバシーが守られないのか不明。守秘義務が実行させなかった例があるのではないか。具体的にどういう事例があったのか。
- ・プライバシーを保護しつつ、情報を提供すべきである。
- ・この問題が出てきたということは、今後は追跡調査を行うことに対するインフォームドコンセントが必要となってきたのではないだろうか。
- ・現在の調査方法でもよいが、プライバシーの問題になると、実際に調査表がどのように保管、管理され、児のデータがどのように利用されているか、明かでない。
- ・各地域で自治体職員、医療関係者が守秘義務を全うできるか、プライバシーを完全に守りきれるか不安な面がある。
- ・この追跡調査のども部分がプライバシー侵害に考えるのかをデスカッションし、解決すべきである。あきらめる必要はない。
- ・プライバシー保護を前提にしている限りの追跡調査をしなければならない。そしてその資料が診療に生かされるよう、フィードバックを期待する。
- ・インフォームドコンセントを得られるよう努力し、得られた症例については調査をきちんとすべきである。
- ・現状では、プライバシーがどれほど侵害されているのか、実例を知らない。また、症例の扱い方に関してもかなり配慮がなされている、と考える。いずれも稀な疾患であり、長期予後の検討やよりよい治療法の発見へのためには、できる限り詳しいフォローアップが必要である。

個人情報保護しながら追跡調査をするという意見が圧倒的に（96%）多かったが、最近ではプライバシー保護が優先的に取り扱われて、実際には追跡調査が不可能な状況になっている。しかし追跡調査から得られる情報を活用してスクリーニングの成果を向上させることを研究していくためのプライバシー保護の原則を確立することが望まれる。それによって集

められたデータを正しく解析して家族に還元することが必要である。

スクリーニングの目的は、発見された症例が健全育成されていくことであり、それが治療に携わる医師の責任でもある。観念的なプライバシー保護が先走りしている感がある。

(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

- ・目的が不明確（私がしらないだけかもしれませんが）。今後の治療に役立たせるためなのか、現在の患児のコントロールを調査支援するのか、追跡の目的が分からない。依頼するときに明確にして欲しい。
- ・今の方法でよいか、法律家に意見を求める。諸外国の例も参考にする。
- ・私個人は「追跡調査の存在」自体にスクリーニングの信用性を高める要件があると思う。
- ・追跡調査の結果を主治医宛に（該当する疾患について）教えて頂ければ、今後の治療計画に反映できると考える。
- ・内容ではなく、スクリーニング陽性者の名前が外部の民間団体に出してしまうことが問題である。
- ・皆様の協力で得られたデータを公表し、各自が利用すべきと思う（頻度など）。
- ・追跡調査の結果の報告を見たことがない。
- ・小児期の追跡調査は医師がきちんと調査表に報告すれば何とかできるだろうが、成人期になるとよい方法はあるのだろうか。稀な病気をどうすればよいのか。一生の内でのどんな問題が起こるか、を明らかにすべき。
- ・追跡調査では、インフォームドコンセントが不十分であることが問題であるのではないかと。追跡される患者の同意が必要である。
- ・患者の治療に役立つので、データ解析は必要。全国レベルでないと言えない。
- ・患者（あるいは患児の両親）と自治体（あるいは国）の間でインフォームドコンセントをとるとすると難しい。主治医などがここに介入することにより、追跡調査の充実を図るべきであろう。
- ・先天代謝異常のスクリーニングは、遺伝治療の一環として考えるべきで、陽性例が出たときは、必ず遺伝カウンセリングを行わなければならない。これが欠けているので、追跡調査を拒否されるような事例が生ずるのだと思う。

現在の追跡調査の方法には特に問題はない、という意見が過半数であったが、追跡調査の資料が十分に活用されていないという意見も多く寄せられた。遺伝カウンセリングのことも重要である。

(8) プライバシー保護の目的で情報の提供が得られないことについて

- ・プライバシー保護の問題が起きてきたのは、よいことだと思う。インフォームドコンセントに対する問題提起でこれを解決すればよいので、今後一層の努力が必要な時期となるのだろう。
- ・プライバシーを守る形で、やはり全国的な数字が把握されることが望ましい。
- ・スクリーニングを実施しているのであれば、自治体の情報提供は当たり前のことと思う。
- ・追跡している医療機関がインフォームドコンセントを患者から得た上でデータを報告する。
- ・治療開始から患者への追跡調査に関するインフォームドコンセントは必要。
- ・スクリーニングを実施しているのであれば情報提供は当たり前のことと思う。スクリーニング採血時にインフォームドコンセントをとるなどしてできる限り全国レベルでの情報を集める。
- ・プライバシーの保護も大切であるが、今後の医療の質的向上が望めるのであれば、協力を求める方向でお願いしたい。
- ・情報提供の方法を考慮すれば個人は特定されず、プライバシーは守られると思う。
- ・厚生省の答申や学会を通して、調査の実績を報告し、各自治体に情報提供の必要性などを検討していけばよい。
- ・神奈川県もその例で申し訳ないが、直情径行、短慮、時流に盲従などと批判されても仕方がない、と個人的には思っている。
- ・データを提供せず、患児に正確な情報を与えられない点でスクリーニングの意味はなくなる、のではないかと。
- ・スクリーニングに関わる費用－便益効果や追跡調査の重要性、意義などをマスコミ等を通じてもっとアピールしていく必要があると考える。
- ・理想的には全国レベルでの調査が望ましいが、強制は困難と思われる。国がかめば考えられる。
- ・プライバシーが完全に保護されて、かつフォローの可能な方法を考えるべき。
- ・プライバシー保護と追跡調査は両立できると思う。
- ・プライバシーが保護される形での情報の収集できる方法を考える必要がある。
- ・患者にとって全国レベルでの情報収集され、それが直接的にも間接的にもよりよい治療に結びつく場合、その情報収集に対して、拒絶されることは少ない、と思う。
- ・追跡調査の重要性とプライバシー保護について十分に説明して納得して貰うしかない。

- ・インフォームドコンセントの上で追跡調査は必要。長期で得られない場合は仕方がない。
- ・情報提供への努力を継続すべきである。
- ・きちんと情報を提供し、臨床現場へフィードバックしなければならない。
- ・やはり、協力を求めている、情報の提供を求めていくべき、と思う。
- ・追跡調査の結果は、スクリーニング事業に反映し、最終的にはスクリーニングを受ける側の利益になるのだから自治体が拒否するのはおかしい。
- ・プライバシーが行き過ぎて、過剰または意味のないところまでいかれているように思う。追跡の重要性を説得していくべきである。
- ・国から都道府県へ、情報提供の協力を通達して貰う。
- ・役人はプライバシーの保護をしたいのではなく、自分の仕事を減らし、権威的に振る舞い、後腐れのない、体のいい理由を見つけただけのことである。できるだけ繰り返し、協力をお願いしてはどうか。
- ・殆ど疾患は、公費負担の疾病であり、公費で負担するということは、調査研究のためにはデータの提供は当然で、研究を治療に生かすには公表すべき。
- ・バイアスを除くことが必要。国からの委託を明らかにすること。全国レベルでの集計が極めて有益で不可欠であることを学会で表明し、厚生省が肯定すること、を通してプライバシーを守りつつ情報提供を求め続ける必要がある。
- ・プライバシーが守られた状況下で、情報収集を行う体勢ができればよい。情報提供拒否は厚生行政向上に反している、と思う。
- ・プライバシー保護は大切であるが、マス・スクリーニング実施に追跡調査は不可欠である。条例をつくってでも調査はきちんと行い、この情報も必要などころでは十分生かされるようにしないとマス・スクリーニングそのものの存在も危うくなる。
- ・スクリーニング法を改正して、採血時に情報を集めることを承認して貰うことにする。あるいは検査すること自体で承認することになる、ようにする。小児特定疾患の申請時でも同じ様な同意をとっているのだから、法改正で十分にデータは利用できるはず。できるだけデータが集まる努力をする。
- ・スクリーニング採血時にインフォームドコンセントを入れれば、各自治体の協力が可能となるのではないか。情報提供できない自治体は、スクリーニング結果とその後の経過をどう処理しているのだろうか。提供がなかったために起こる不利益に対する責任をとるべき。
- ・自治体での拒否の根拠は何か。条例とは何か。
- ・情報提供を拒否する自治体にたいしては、追跡調

査の重要性を説明して、プライバシーに配慮しつつ調査できるような方策を考えて貰うよう、依頼できないか。

- ・統計的データは是非必要であるので、何とかプライバシー問題に対する対応を考えて頂きたい。
- ・厚生省の責任者が一括して義務化すべき。
- ・調査の必要性を考え、協力を得られるように国家レベルで考える。
- ・追跡調査の必要性はどこにあるか、皆で考えるべき。各施設に任せて構わない。治療法も確立しているので。
- ・追跡調査は全例することに意味がある。
- ・協力してくれない自治体にも説明を繰り返す。
- ・すべての自治体で可能な形で追跡調査を全例で行うべき。都道府県に対応を改めて頂く。
- ・医療機関を中心とした委員会の設置を勧める方向で患者の確認をするようなことを考えるべき。
- ・追跡調査ができるようシステムを作るべき。
- ・自治体に対して協力を要請すべきである。また、その必要性を説明し、単純化すべき。
- ・プライバシーを保護しながら追跡できるシステムを早急に樹立すべき。プライバシー保護に違反した場合、ペナルティーを作ってもよい。
- ・できるだけ追跡調査を実施すべき。プライバシー保護は、国（自治体）責任をもって行えばよい。
- ・採血時のインフォームドコンセントで情報提供の承認を得るようにすること。個々の症例で主治医一患者が別のインフォームドコンセントを摂り、情報提供の承認を得るように努める。県単位の情報がなくなることは、地域のスクリーニングの情報からなくなるので、問題が多い。
- ・ねばり強く説得してデータを集めるべき。
- ・クレチン症のスクリーニング方法は各自治体で異なっているが、よりよいスクリーニング方法とするためには、それぞれの方法でデータを比較検討する必要があるともいえるので、個々の個人情報の提供はなくても、全体の成績は公表されるべき。
- ・プライバシー侵害がおこっていると思わないが、自治体がコンピューターなどで処理保存していることから、過敏に漏れを心配している様にも思う。
- ・長期予後の結果は、医学、治療上貴重な資料と思う。同時にプライバシーの保護も重要であるので、保護しつつ十分な追跡調査を行う必要あり。
- ・慢性特定疾患の決定時に追跡調査について家族に了解を得る。自治体は情報提供できるようにする。
- ・できれば100%に近い方がよい。可能なかぎり、全例のフォローアップが必要。理解が得られなければその例は外す。
- ・自治体の対応が異なるのがおかしい。

・プライバシーの保護そのものを再考する時期である、と思う。各自治体と現場との協調をすすめることにより、患者および患児の家族に有益なものをフィードバックする。

様々な意見が寄せられた。今後も追跡調査が必要であることを、様々な分野に働きかける努力は必要であると思われた。

「その他の意見」

・このようなアンケートは無記名にすべきである。本音を言うことに躊躇する人が多い。

・今まで愛育会の業績は立派なものであり、今後も続けて頂きたい。継続には国の協力は不可欠である。学会は協力のみで、先頭に立つべきではない。

・少なくとも母子愛育会の業績、努力に対してもっと皆が敬意を払うべき、と思っています。プライバシー、倫理などとやかましいが、昔は全然そんなことを気にしていなかった先輩方が多いと思う。必要なことは多少プライバシーの問題があってもやるべきである。

・明確なことは知らないが、患者の直接要求で追跡調査を拒絶される場合はこれまでであるのでしょうか。インフォームドコンセントをきちんとして、情報を得るべきである。

・個人名を削除した単なる医学データは、プライバシーとは言えず、全体の利益を考える情報を開示するのは当然のことだ。正々堂々と申し入れるべきである。

・もし、データの公表が得られなければ、公費負担は行うべきではない。税金または国民全体の福祉に生かすべき。

・追跡調査を行う以上は全例の追跡調査が必要なため、患者保護者の同意をえる方法、時期を決定する。

・せっかく実施するのだから、各主治医の責任で親に了承を得る事が前提となる様に、報告を義務化すべきと考える。

・やはりプライバシーには十分留意しながら、情報提供を受けなければ日本における代謝・内分泌疾患研究の明日はないと思われる。

・マススクリーニングの結果が陽性であったため先天性とされ、保険に入れない子供達がいる。この親子に対して、情報は還元されているのか。ガラクトース血症の子供達や、先天性代謝を背景としない子供達のフォローはどうなっているのか。そのような子供達の対処などが考えられるべきではないか。

(貴重なご意見をいただいた諸先生方に厚く感謝する)

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

ウイルソン病マススクリーニング導入への方略に関する研究

研究要旨

ウイルソン病マススクリーニングを導入するにあたって、必要かつ十分な条件を満たさなければならぬ。現在、幼児期を中心に、①濾紙血を用いる、②新鮮尿を用いる、という2方式にて全国9施設においてパイロットスタディを実施している。両方式は、いずれも約10万名の検査が実施され、それぞれ発症前の患者が発見されている。スクリーニングテストの有用性として、(1)スクリーニングの重要性、(2)発現頻度、(3)診断基準、(4)効果的治療、(5)早期治療の効果と重要性、(6)適切な治療資源の存在、(7)効果的なスクリーニングテスト法の存在、(8)スクリーニングテストの妥当性（特異度specificity、感度sensitivityなど）、(9)費用便益などについて検討した。

研究協力者

青木継稔、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)

スクリーニングテストの妥当性（特異度specificity、感度sensitivityなど）、(9)費用便益などについて検討した。

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。

本症をマススクリーニングするために、スクリーニングテストの有用性を評価しておく必要があり、全国9施設にて実施しているパイロットスタディ成績および本症の患者全国調査成績を基に検討した。

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（出光一ニッシュオー）、②Cp測定は従来のポリクローナル抗体でも可とした。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・スタディの目標は3年間の本研究期間中にて、約10万検体とした。また、ウイルソン病患者全国調査を実施集計した成績を用いて、スクリーニングテストの有用性を評価することにした。スクリーニングテストの有用性の評価として、(1)スクリーニングの重要性、(2)発現頻度、(3)診断基準、(4)効果的な治療法の存在、(5)早期治療の効果と重要性、(6)適切な治療資源の存在、(7)効果的なスクリーニングテスト法の存在、(8)

研究結果

(1)ウイルソン病スクリーニングの重要性

本症は、①治療および発症予防が可能であること、②簡便であり比較的安価なスクリーニング法が開発されていること、③発症頻度が出生約3.5万人に1人でありフェニルケトン尿症の約3倍であること、④発病様式および発病年齢に多様性があり確定診断・治療開始が遅れ不幸な転帰をとる例が多いこと、⑤早期発見・早期治療により社会復帰が十分に可能であり、寿命に近い生命の延長が期待できること、などスクリーニングする意義が大きい。以下、スクリーニングの重要性や有用性についての成績を示す。

(2)ウイルソン病の発現頻度

最近3年間のわが国におけるウイルソン病発生数は、135例であり1年間平均46.3例であった（一次回答率41.2%）。発症あるいは発見時年齢1～52歳であり、M±SDは、14歳0か月±9歳7か月であった。14歳児の出生人口約157万7千人であり、単純計算による推定発症頻度は、 $46.3/157万7千 \approx 1/34,000$ 人ということになる。

(3)診断基準

本症の診断基準は、①低セルロプラスミン（Cp）血、②尿中銅排泄過多（100μg/日以上成人、1.5μg/kg/日以上、1回尿対クレアチニン(mg)当りの比（μg）にて0.20以上）、の2条件により診断される。さらに、③肝生検による肝銅含量(200μg/g肝湿重量以上)、あるいは④遺伝子解析等によって確定診断される。ただし、3歳以下では、必ずしも尿中銅の排泄が本症ではまだ増加しないことが多

いので注意を要する。

(4) 効果的な治療法の存在

本症は、D-ペニシラミンや塩酸トリエンチン等の銅キレート薬内服療法および低銅食療法により効果的かつ著明な治療効果がある。劇症肝炎型（約5～7%）は、肝移植が有用である。治療せず放置すれば、ほとんど全例が死亡する。肝硬変進行例は、長期生存は困難となる。神経症状発症例の社会復帰はなかなか困難なことが多い。治療可能な本症であるが治療開始までの期間が長い例が比較的多いため、現状においても約33%が不幸な転帰か重篤な後遺症を残している。約67%がふつうの日常生活（治療しながら）を送っているが、ほとんどの例が肝硬変を有しているため、何らかの生活上の制約を受けている。

(5) 早期治療の効果と重要性

同胞がウイルソン病と診断され、家族内検索にて発見されたウイルソン病患児18例中、14例は発症していない。銅キレート薬服薬コンプライアンスの悪い4例は発症し、1例は長期怠薬により20年間無症状であったが30歳のとき肝不全にて死亡した。あとの3例は、一過性であり回復したが、肝硬変を有する。4例は、35年以上（最長38年）の治療により発症が予防され40～50歳になり、通常の社会生活を送っている。

(6) 適切な治療資源の存在

本症は、確定診断するためには大学病院や大病院が必要であるが、定期的な管理を受ける以外は近医にて治療が可能である。病-診連携が重要である。劇症肝炎などの例は、肝移植を行い得る施設に限られるがチームプレーにより円滑に送院することが重要である。

(7) 効果的なスクリーニングテスト法の存在

本症の95～97%に低セルロプラスミン血症が存在する。したがって、セルロプラスミン低下型ウイルソン病の発見を目的とするために、①血中セルロプラスミン測定（とくに、活性型：銅結合型：ホロ型）、②尿中セルロプラスミン測定、を行う方法が簡便（抗体法によるELISA法）であり比較的安価な方法が確立している。血液あるいは濾紙血を用いる場合、新生児期は生理的低セルロプラスミン血状態にあり、新生児期の本症の低セルロプラスミン血を指標とするスクリーニングは困難である。セルロプラスミンを指標とするスクリーニング法は、乳児期後半あるいは1歳以降がよい。確定診断および治療開始の時期を考慮すると、3～6歳の範囲がよいと考える。尿中銅をスクリーニングの指標とすると、5歳以降に本症患者では尿中銅が増加してくる例が多いため5歳以上がよい。

(8) スクリーニングテストの妥当性

低セルロプラスミン血性ウイルソン病のスクリーニングということであれば血中セルロプラスミン値を指標とする場合、3～5歳を対象とした場合、敏感度sensitivityは理論上100%となる。しかし、全ウイルソン病のスクリーニングとすれば約95%となる。陽性適中率は100%となる。特異度は、99%以上である。

幼児を対象とした低セルロプラスミン血を指標とした約5万検体における特異度は99%以上であったが、敏感度99%以上となった。患者発見は、2名であり、再検率は、平均0.3%以下であった。幼児以上の尿による低セルロプラスミン尿を指標とした場合（低セルロプラスミン血性ウイルソン病）、再検率は、平均0.5%以下であり、約5万検体の検査にて3例の患者発見があった。

(9) 費用便益について

次年度の検討項目とした。

考察

ウイルソン病は、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。ウイルソン病の中の低Cp血性ウイルソン病のマススクリーニングを発見するというのであれば、スクリーニングの妥当性（特異度、敏感度）が100%近くになる。

ウイルソン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、などが論議されている。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ること、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含めてお願いした。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。

結論

ウイルソン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。低セルロプラスミン血性ウイルソン病は、血液および尿のいずれを用いても、100%近い信頼性にてスクリーニングされ得ると推定した。費用便益は、次年度に検討することにした。

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

札幌市におけるウィルソン病のマスキリング

研究要旨

札幌市では新生児濾紙血液セルロプラスミン測定によるウィルソン病のマスキリングを1995年4月から実施している。また、マスキリング陽性者の確認検査法としてウィルソン病責任遺伝子ATP7Bの直接塩基配列解析も併せて行っている。マスキリングの検査法は1998年8月までは酵素免疫測定法により、1998年9月以降はネフロメトリーにより行った。1999年12月までに83,169名の検査を行い、155名(0.19%)が再採血、1名が要精密検査となったが患児は発見されなかった。また、小児慢性疾患受給者台帳により札幌市内のウィルソン病患者を調査したところ1982年4月から1999年3月までの出生者で4名の患者が登録されていたが、1995年以降の出生者で登録患者いなかった。全国の施設から依頼された、マスキリング陽性例についてウィルソン病責任遺伝子ATP7Bの直接塩基配列解析を行った結果、本解析の確認検査法としての有用性を認められた。

研究協力者

藤田晃三、福士勝、野町祥介、田上泰子
本間かおり、三上 篤、佐藤勇次

(札幌市衛生研究所)

船田さゆみ、服部幸子、加藤誠也

(札幌市保健衛生部)

ウィルソン病責任遺伝子ATP7Bの直接塩基配列解析は乾燥濾紙血液からDNAを調製し、PCR直接塩基配列解析法によりATP7Bの遺伝子変異の検出を蛍光オートシーケンサー(日立SQ5500型)を用いて行った。

研究目的

現行の先天性代謝異常症等の新生児スクリーニングシステムでウィルソン病のマスキリングが可能かどうかを検討する。

研究方法

対象は札幌市内の産科医療機関で出生し、保護者が先天性代謝異常症等のマスキリング検査を希望した生後4日から7日の新生児で、その乾燥濾紙血液検体を検査試料とした。

検査方法は1995年4月から1998年8月までは(以下前期と省略)抗セルロプラスミンポリクローナル抗体を用いるワンステップ競合法酵素免疫測定法(札幌IDL社製)を、1998年9月以降は(後期と省略)ネフロメトリー(ベーリング社製)を用いた。また前期では再検査法としてラテックス凝集自動分析法(札幌IDL社製)を用いた。

新生児濾紙血液セルロプラスミンのカットオフ値は、前期では4mg/dl血清、後期では5mg/dl血清とした。カットオフ値よりも低値を示す例には、生後1ヶ月での再採血を行い再検査を行った。

スクリーニング見逃し例を調査するため札幌市の小児慢性疾患受給者台帳に基づきウィルソン病患者の調査を行った。

研究結果

1995年4月から1998年8月までの前期では、60,169名の新生児を検査した。その結果、58名(0.096%)が再採血となり、1名(在胎週数36,出生時体重2,250g)が生後1ヶ月時で引き続きセルロプラスミン値が2.5mg/dlと低値を示したため、精密検査となった。しかし、生後2ヶ月ではセルロプラスミン値は17.1mg/dlと正常化した。1998年9月から1999年12月までの後期では23,000名の検査を行った。その結果、97名(0.42%)が再採血の対象となったが、生後1ヶ月から2ヶ月で時点では全例5mg/dl以上となり精密検査対象者はいなかった。前期、後期とおして83,169名の新生児スクリーニングの結果は、再採血が155名(0.19%)、要精密検査が1名であり、患児は発見されなかった。再採血対象者155名中103名(66.5%)は出生体重2500g以下の低出生体重児があった。

小児慢性疾患受給者台帳により札幌市内のウィルソン病患者を調査したところ1982年4月から1999年3月までの出生者で4名の患者が登録されていたが、1995年以降の出生者で登録された患者いなかった。

全国から依頼された日本人ウィルソン病患者41家系についてその遺伝子変異解析を行い、欧米人と共通な3つの変異と日本人に特異的な10個の変異がエ

クソン8,10,11,12,13,14,16,18にあり、第1ステップとしてこれら変異の集中する8つのエクソンを直接塩基配列解析することにより80%以上の変異を検出できることが明らかとなった。

考案

1994年から1997年に行われた厚生省心身障害研究における報告では、全国8施設で15万人規模のウィルソン病新生児スクリーニングでも患児が発見されないこと、治療開始も3歳から5歳の幼児期で十分であること、3歳以降ではセルロプラスミンがほぼ一定レベルとなること等から、幼児期でのスクリーニングが有用と結論している。しかしながら、幼児期のスクリーニング検体をいつ、どのようなシステムで採取するのか一定の結論が得られていなく、幼児期でのマススクリーニングでは高い受検率を確保できる採血システムを確立するのは現状ではかなり難しい。札幌市の現状では幼児期、特に1歳6ヶ月及び3歳児健診時や開業医での採血システムを構築することが難しかったことから、1995年4月に現行の新生児先天性代謝異常スクリーニングと同時にスクリーニングを行い、その有用性を検討することとした。新生児8万名余りのスクリーニングでは患児は発見されていないが、小児慢性疾患受給者台帳で

の調査結果から18歳までの登録患者は4名であり、札幌市の年間平均出生数16,000人として、これに基づく発生頻度は6万人から8万に1人となる。従って10万人以上のスクリーニングを行わなければ結論は出せないと考えられる。

一方、マススクリーニングで発見されるウィルソン病患児は未発症であり、その確定診断には血中銅、尿中銅排泄量、肝銅含有量に加えて、その責任遺伝子であるATP7Bの遺伝子変異解析が有効とされている。そこで、スクリーニング陽性例については、第1ステップとして、日本人の変異が集中するエクソン8,10,11,12,13,14,16,18の8つのエクソンの直接塩基配列解析を行い、この段階で変異が検出されない場合は残りの全エクソンの解析を行うことにより、確定診断をより効率的に行うことができると考えられる。

結論

ウィルソン病の新生児期マススクリーニングの有用性を確認するにはいたっていない。スクリーニングと見逃し例の調査の継続が必要である。未発症例の確定診断にはその責任遺伝子ATP7Bの遺伝子変異の検出が有効である。

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

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の検討

研究要旨

宮城県小児科医会の協力を得てウイルソン病のマススクリーニングを行ない、1806件の濾紙血中のセルロプラスミン（CP）値を測定した。濾紙血中のCP値は 15.5 ± 5.12 mg/dl、再採血の依頼は10件（0.5%）、精密検査1件であった。精密検査を行なった症例（32歳、女性）は、兄（35歳）が平成11年4月にウイルソン病と診断されていた為、今回スクリーニングを受診し、CPの著減を指摘され当科紹介となった。検査上血中銅（21mg/dl）、CP（2.2mg/dl）の低値以外はすべて正常であった。また、頭部MRI、腹部CT、眼科的検査も正常であり、神経症状も認めず発症前ウイルソン病と考えられた。今後本症例は症状の発現が予想される為、確定診断後治療を開始する予定である。CPを指標としたウイルソン病スクリーニングは発症前ウイルソン病の発見に有用であることが確かめられた。

研究協力者

大浦敏博（東北大学大学院医学系研究科
小児病態学）
白石広行、泉澤淳子、氏家恭子、佐藤由紀
（宮城県保健環境センター）

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。

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スクリーニング実施にあたり協力依頼を行い、77名より回答を得た。そのうち賛同を得られた68名の会員に検査に当たっての説明書、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。

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5パーセント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。

研究結果

1)平成11年度の結果

10～12月の3ヵ月間スクリーニングを実施し、1806名の濾紙血中のCPを測定した。その内127件を再度測定し、やはり低値であった10件（0.5%）について再採血依頼を行なった。再採血の結果9名は正常であったが、1名は著明に減少しており精密検査を行なった。

2)精密検査の結果

症例：N.H. 32歳、女性

家族歴：35歳の兄が2年前より慢性肝炎で治療を受けていたが、平成11年4月ウイルソン病と診断され現在治療中である。診断時はすでに神経症状が出現しており、Kaiser-Fleisher角膜輪を認め、尿中銅の排泄も亢進していた。

既往歴：特記すべきこと無し。兄がウイルソン病と診断されたため近医で肝機能検査を受けたが正常であり、心配ないといわれている。

現病歴：4歳の娘を連れて近医（小児科）受診した際、ウイルソン病パイロットスクリーニング検査のポスターを見て母娘で採血を希望した。スクリーニングの結果血中セルロプラスミン値は0.9mg/dlと著減しており精査

目的で当科受診した。

現症：特記すべきことなし。

検査成績：来院時の検査成績所見を表1に示す。血中銅およびセルロプラスミンが低値である以外は尿中銅排泄量も含めすべて正常であった。

ペニシラミン負荷試験：蓄尿開始時及び開始後12時

間の2回D-ペニシラミン500mgを投与し、24時間の尿中銅排泄量を測定した。その結果1日尿中銅排泄量は1208mgに増加した。

肝の組織学的検索：生検肝では炎症像、線維化は見られない。軽度の大滴性、小滴性の脂肪化、少数の糖原核を認めている。

家族検索：N.H.の家族についてセルロプラスミンのスクリーニング検査を実施した。その結果、3人兄弟のうち、N.H.とその兄が患者でありその子どもたちは正常であることが分かった（図1）。

考察

昨年度に引き続き宮城県小児科医会の協力により、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行なった。平成8年度からの4年間で8670名をスクリーニングし、今回の1名を含め3名の患者を発見することが出来た。3名とも発症前の症例であり、早期治療により経過は順調である。すなわち、セルロプラスミンを指標に用い、1歳以上の小児を対象とするスクリーニングにより発症前ウイルソン病を発見することは可能であり、本法は非常に有用な方法であることが明らかとなった。

今回新たに発見された症例は家族歴があるにもかかわらず肝機能が正常であることよりウイルソン病

と診断されていなかった。現在組織像を含め臨床症状に特記すべきこと無く、ペニシラミン負荷試験でも1日銅排泄量は1208mg（19.0mmol）と正常上限であり確定診断には至っていない。兄はすでに慢性肝炎、神経症状を有しているが、同じ遺伝子型の妹がより軽症であるのは銅の摂取量など環境因子の違いに因るものであろう。今後肝銅含量の定量、遺伝子解析等により診断を確定する予定である。

文献

- 1) Yamaguchi, Y., Aoki, T., Arashima, S. et al: Mass screening for Wilson's disease: results and recommendations. *Pediatr Int* 41: 405-408, 1999
- 2) Ohura T, Abukawa D, Shiraishi H, et al: Pilot study of screening for Wilson disease using dried blood spots obtained from children seen at outpatient clinics. *J Inher Metab Dis* 22: 74-80, 1999 Feb.
- 3) 大浦敏博, 虻川大樹, 白石広行他: 1～6才時を対象としたウイルソン病マススクリーニングの検討. : 日本マス・スクリーニング学会誌第8巻, 1号, 7-12, 1998年

表1：検査成績

T. BIL	0.9 mg/dl	HPT	111.0 %
ALP	210 IU/l	PT	98.0 %
gGTP	24 IU/l	Fbg	208 mg/dl
GOT	23 IU/l	s-Cu	21 mg/dl
GPT	29 IU/l	u-Cu	30 mg/l
LDH	418 IU/l	Cp	2.2 mg/dl
CHE	307 IU/l		
BUN	8 mg/dl		
UA	3.9 mg/dl	検尿一般：正常	
TP	7.7 g/dl		
WBC	5600/ml	眼科的検索：正常	
RBC	459万/ml		
Hb	14.2 g/dl	頭部MRI：正常	
Plt	22.3 万/ml	腹部CT：正常	

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

濾紙血セルロプラスミン値の室温放置期間による変化 —乳幼児期以降の症例における検討—

研究要旨

乳幼児期以降例の濾紙血セルロプラスミン（Cp）値によるウイルソン病のマススクリーニングにおいて、採血から輸送中を含む常温下保存（室温放置）期間がCp測定値に与える影響について検討した。平成11年8～12月の間、濾紙血53検体を室温放置し、当日、7日、14日、21日および28日後に-80℃に保存し、シリーズ検体のCp値を従来のELISA法を用いるキットにて測定した。12月の検体ではCp測定値は安定していたが、8～10月（とくに夏場の8/9月）では採血後7日でCp値は71%に低下し、以後室温放置日数の経過とともに低下した。Cp低下率より回帰グラフを作成し、再検率の高かった1病院の検体についてCp値を補正したところ、再検率は36%から9.6%へ減少した。今回の検討中に診断された10歳のウイルソン病のCp値は7.8mg/dlであり、従来のカットオフ値（10mg/dl未満を再検）は妥当であり、採血後できるだけ速やかに測定できる体制作りが必要と考えられた。

研究協力者

坂 京子	（名古屋市立大学医学部小児科）
小林正紀	（名古屋市立守山市民病院）
一木 貴	（厚生連海南病院）
杉山成司	（市立四日市市民病院）

研究目的

3病院の協力で乳幼児期以降例の濾紙血セルロプラスミンを測定したところ、1病院でセルロプラスミン値が10mg/dl未満となる再検率が高値であった。この病院からの濾紙血は採血から郵送されて凍結保存までの期間が多く、検体で1～2週と長いこと、および夏場の検体に低値が多いことより、室温放置期間（採血から郵送中を含む）の測定値に対する影響およびその影響に対する補正ができないか検討を行った。

研究方法

1999年8月～12月の間、濾紙血53検体につき室温放置し、当日、7日、14日、21日および28日後に-80℃に保存した。11月、12月については室温放置3日、10日、18日後も追加した。セルロプラスミンの測定は、シリーズ検体を最終保存日以降、数日以内にELISA法を用いる従来のニッショーのキットで行った¹⁾。再検は過去の報告と同様10mg/dl未満とした¹⁾。

研究結果

表1に濾紙血セルロプラスミン値の8～12月の室

温放置日数による推移について示した。12月は全体に測定値が高く、日数を経ても安定しているが、8、9、10月は放置7日以後より低下し8/9月では著明に低下した。表2に8～12月の濾紙血セルロプラスミン値の低下を、採血当日に-80℃に保存し測定した値を100%として室温放置日数毎の測定値を相対的に%で表した。保存7日、14日、21日、28日の値はそれぞれ77.6%、68.1%、56.3%、54.1%と低下した。セルロプラスミンの低下を気温の高い8～10月に限ってみるとセルロプラスミンは71%、61.4%、54.7%、52.7%とより低下が顕著になった。一方、11～12月のセルロプラスミン値の低下は保存10日後までは90%前後で安定していた。表3にセルロプラスミン値が10mg/dl未満となる割合を示した。7日で17%、14日で30.8%、21日で50%の高値となった。8～12月全体のセルロプラスミン減少の平均値より2次多項式による回帰グラフを作成し、再検率の高い病院のセルロプラスミン値を補正したところ再検率は36%から9.6%へ低下した（図）。

考察

今回の検討では、採血より検体輸送期間中の室温下の放置日数と、検査施行季節が測定値に影響を与えることが明らかとなり、かつ10mg/dl未満をカットオフとする再検率も高くなった。再検率を低くするためにはカットオフ値を下げればよいが、今回の検討中、肝機能障害を主訴に来院し、濾紙血セルロプラスミン値が7.8mg/dlを示したウイルソン病患者が存在した。このような症例もあるためカットオ