

20030840

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

マススクリーニングの効率的実施及び
開発に関する研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 黒田 泰弘

平成16(2004)年3月

目 次

I. 総括研究報告	
1. マスクリーニングの効率的実施及び開発に関する研究	1
黒田泰弘	
II. 分担研究報告	
1. マスクリーニングの効率的実施に関する研究	13
黒田泰弘	
1) マスクリーニングで発見された先天性副腎皮質過形成症 (CAH) の 治療方法に関する全国調査	15
立花克彦, 朝倉由実, 安達昌功	
2) フェニルケトン尿症の神経合併症に関する研究 (2) 一年長例の頭部MRIについて	19
大和田操, 中林啓記, 山崎弘貴	
3) 新生児マス・スクリーニングで発見された先天性代謝異常症に対する思春期以後の アンケート調査	21
青木菊麿, 大和田操, 木下和子	
4) 従来 of クレチン症全国追跡調査と小児慢性特定疾患医療意見書を併用した スクリーニング陽性者の登録システムの試案	28
原田正平, 加藤忠明, 掛江直子, 青木菊麿	
5) 新生児マススクリーニングで発見される対象外疾患に関する検討 高ガラクトース血症を呈した先天性門脈異常症の検討	32
黒田泰弘, 内藤悦雄, 松田純子, 森一博, 中川竜二, 枝川卓二, 西條隆彦, 伊藤道徳	
6) 新生児マススクリーニングで発見される対象外疾患に関する検討 -ガラクトース血症の鑑別診断	34
伊藤道徳, 黒田泰弘, 大浦敏博	
7) マスクリーニングで発見される対象以外の疾患: Citricin 欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症 69 例の臨床像の検討	39
大浦敏博, 小林圭子, 佐伯武頼, 伊藤道徳	
8) 軽症クレチン症に関するコンセンサスガイドラインの作成	43
原田正平, 松浦信夫, 柴山啓子	
9) 検査済み新生児乾燥濾紙血液の長期保存・有効利用に関する研究 - 検査済み新生児乾燥濾紙血液の長期保存・有効利用のための説明と同意 -	48
福士勝, 梅橋豊蔵, 梅橋操子, 本間かおり, 花井潤師, 原田正平, 住吉好雄, 松田一郎, 黒田泰弘	

2. 今後導入すべき新しいマススクリーニング方法および新しい対象疾患に関する研究	55
青木継稔	
1) 北海道における3歳児健診を利用したウィルソン病スクリーニング (第3報)	
-ラテックス免疫凝集比濁法を用いた尿中セルロプラスミン濃度自動分析法の	
スクリーニング導入-	59
中山憲司, 齋藤明子, 西村一彦, 桂英二, 鈴木智宏, 孝口裕一, 加藤芳伸, 澤田幸治,	
本間寛, 窪田満, 小林邦彦, 藤枝憲二, 遠藤満智子, 神崎節夫, 伊丹均, 大竹明彦	
池上潔, 敦賀靖朗, 青木継稔	
2) 3才児健診における尿を用いたウイルソン病マススクリーニングに関する研究	64
高田五郎	
3) 尿によるウイルソン病のスクリーニングに関する研究 (第6報)	66
北川照男, 鈴木健, 大和田操	
4) ウィルソン病の病型解析	71
藤田晃三, 野町祥介, 中澤恵実理, 田上泰子, 水嶋好清, 尾崎恒一,	
福士勝, 山口昭弘, 窪田満	
5) Wilson 病スクリーニングに対する遺伝子診断のまとめ	76
清水教一, 竹下由紀子, 逸見仁道, 嶋武博之, 岡田光正, 青木継稔	
6) 尿中セルロプラスミン値測定を用いた Wilson 病マススクリーニングについてのまとめ	78
山口之利, 清水教一, 青木継稔	
7) Wilson 病マススクリーニングの早期導入の必要性 -まとめ-	80
青木継稔, 山口之利, 清水教一	
8) オロット酸は代謝異常スクリーニングの良い診断マーカーではない?	83
吉田一郎, 猪口隆洋, 青木久美子, 田代恭子, 城後美佐, 金子明代, 松本かおり,	
原千尋, 田中正敏	
9) 尿メタボローム解析による迅速化学診断と新生児スクリーニング試験研究	85
久原とみ子	
10) 有機酸血症マススクリーニングの研究:	
血液ろ紙の GC/MS 分析によるグルタル酸血症 2 型の診断支援	87
木村正彦, 長谷川有紀, 山口清次	
11) タンデム質量分析新生児マススクリーニング対象疾患とその診断精度に関する検討	90
重松陽介, 畑郁江	
12) ムコ多糖症の新生児マススクリーニングに関する研究	
-ELISA キットによる新生児濾紙血中ケラタン硫酸の測定-	94
花井潤師, 田上泰子, 野町祥介, 水嶋好清, 藤田晃三, 福士勝, 折居忠夫,	
加藤俊, 宮浦修一, 岡村和夫	

13) ムコ多糖症の新生児マススクリーニングに関する研究 —特殊抗体を用いた血漿及び尿中 ケタラン硫酸、ヘパラン硫酸、コンドロイチン硫酸及びデルマトン硫酸の測定 —————	97
磯貝光治, 下沢伸行, 近藤直実, 戸松俊治, 加藤俊, 宮浦修一, 岡村和夫, 田中あけみ, 奥山虎之, 松尾宣武, 折居忠夫	
14) 先天性ムコ多糖症のスクリーニング実施に関する研究 —————	101
田中あけみ, 坂口(梶田)知子	
15) 便色調カラーカード法による胆道閉鎖症のマススクリーニング —————	104
松井陽, 須磨崎亮, 長谷川誠, 牧たか子, 桃谷孝之, 水嶋好清, 米沢俊一	
3. 神経芽細胞腫マススクリーニング・プログラムの疫学評価に関する研究 —————	109
林邦彦	
1) 我が国における神経芽腫死亡率の推移 —————	115
西基	
2) 全国乳児コホートを対象とした神経芽細胞腫死亡における受検・未受検の比較研究 ———	122
林邦彦, 藤田利治, 片野田耕太, 祖父江友孝, 佐藤俊哉, 西基, 山本圭子	
3) 神経芽細胞腫スクリーニング評価のための妥当性研究としてのケース・コントロール研究: 研究経過 —————	131
藤田利治, 林邦彦, 片野田耕太, 祖父江友孝, 佐藤俊哉, 西基, 山本圭子	
4) 神経芽細胞腫スクリーニング受検確認の妥当性研究 —————	137
片野田耕太, 祖父江友孝, 山本圭子, 西基, 藤田利治, 佐藤俊哉, 林邦彦	
5) 神経芽腫の生物学的特徴による分類とそれらの組織型との関連性について —————	143
浜崎豊, 田中祐吉, 岸本宏志, 山本圭子	
6) マススクリーニング発見神経芽腫の生物学的指標よりみた性状(リスク)評価 —————	149
田中丈夫	
7) マススクリーニング発見例の腫瘍特性からみたマススクリーニング施行時期の 検討への一考察 —————	153
檜山英三, 山岡裕明	
8) 時期を遅くした神経芽腫マススクリーニングの可能性に関する検討 —————	158
山本圭子, 金子道夫	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 —————	167
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷 —————	171

總 括 研 究 報 告

マスキリーニングの効率的実施及び開発に関する研究

主任研究者 黒田 泰弘（徳島大学医学部小児科学教室教授）

研究要旨

わが国における小児マスキリーニングの高い水準を維持・向上して小児保健行政の発展に役立てるためにマスキリーニングの効率的実施について研究し以下の成果を得た。1) 国立成育医療センター研究所内に全国規模の追跡調査組織を常設し、小慢事業との連携による追跡調査システムの構築は可能である。2) 発見された大多数のPKUとクレチン症の患児は、思春期以降も正常に成長発達している。しかし、血中フェニルアラニン8mg/dl以上のPKUでは脳MRIで軽微な異常がみられた。長期間に亘るコントロールが必要であろう。副腎過形成は、思春期前にすでに身長が低い。副腎皮質ステロイド薬の初期大量投与が一因であろう。3) ガラクトース高値の精査に必要な検査項目を決定した。4) 新生児マスキリーニング検査済み乾燥血液濾紙の倫理面に十分配慮した管理・有効利用のための説明・同意書の修正案を作成した。5) 今後導入すべき新しいマスキリーニング法として、タンデム質量分析計（TMS）による新生児濾紙血を用いた新しいマスキリーニング法が有用である。TMS法は現行のフェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症のみならず、尿素サイクル代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸β酸化異常症のマスキリーニングに有用であり、ガスリー（Guthrie）法や高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法に代って導入すべき方法である。6) 今後導入すべき新しいマスキリーニング対象疾患に関する研究は、①ムコ多糖症、②有機酸代謝異常症、③ウィルソン病、④胆道閉鎖症、⑤その他、について実施した。便色調カラーカード法による胆道閉鎖症マスキリーニングは、極めて有用であり、直ちに導入可能であろう。3～5歳児の尿中セルロプラスミン（Cp）測定によるウィルソン病マスキリーニングは導入可能と判断した。有機酸代謝異常症は、プロピオン酸血症・メチルマロン酸血症など治療可能な疾患が含まれマスキリーニング導入する必要がある。ムコ多糖症は、酵素補充療法や骨髄移植法など有効な治療法の導入によりQOLの向上が図れるため、マスキリーニング導入すべき疾患であるが、方法論を再検討する必要がある。その他、他のライソソーム病のマスキリーニングの必要性を示唆した。神経芽細胞腫HPLC法マスキリーニングの評価およびその改善を目的として、7) 神経芽細胞腫マスキリーニングの疫学的評価に関する研究では、神経芽細胞腫死亡推移の検討とマスキリーニング中止後の死亡率変化の推定、人口動態調査死亡票を利用した平成7年以降生まれの全国乳児コホートを対象とした神経芽細胞腫死亡における受検・未受検の比較研究、また付随するケース・コントロール研究の企画、および受検確認法の妥当性確認の疫学研究を実施し、マスキリーニング受検群の神経芽細胞腫死亡率は、未受検群にくらべ統計学的に有意に低いものであり、累積死亡の差は100万人あたり20～30人であった。しかし、妥当性確認研究であったケース・コントロール研究は、マスキリーニングのいったん休止を理由に人口動態調査死亡票の使用が不許可とされ、実施できなかった。極めて遺憾である。8) 臨床的プログラム改善に関する研究では、神経芽腫マスキリーニングを臨床的観点から評価し、過剰診断の原因をなす予後良好な腫瘍の発見を減少させ、早期発見が利益をもたらす予後不良な腫瘍を発見する方法を見いだすため、腫瘍の生物学的特徴等による分類を用い多数例の検討を複数行った。分類法は報告によって一致せず、6ヶ月マスキリーニング発見例中に予後不良な性格を持つ腫瘍が含まれ、早期発見により利益を得ているとの見解は一致していた。マスキリーニングの実施時期を遅くしても予後不良例の早期例を発見できる可能性があると考えられた。

分担研究者

黒田泰弘 (徳島大学医学部小児科学教室教授)

青木継稔

(東邦大学学長・医学部第二小児科学教室教授)

林邦彦 (群馬大学医学部保健学科教授)

A. 研究目的

わが国の新生児マススクリーニング検査事業は、既に世界最高水準に到達している。今後、わが国は、マススクリーニング検査事業の効率的実施、新しいマススクリーニングの開発、神経芽腫マススクリーニングの疫学的・臨床的評価等によって小児マススクリーニングの高い水準を維持・向上して世界の小児マススクリーニングをリードしなければならない。そこで、本研究班では、平成13年度から15年度の3年間で次の研究を実施して小児保健行政に役立てる。1) 新生児マススクリーニング事業の一般財源化後もその精度と有効性を保ちつつ展開するために全国規模の新生児マススクリーニング情報管理システムおよび情報管理拠点施設の基準等を研究し、情報管理システムの構築を目指す。2) 新生児マススクリーニングで発見された患児の主として思春期以降の実態を調査研究し、新生児マススクリーニングの真の効果を評価する。3) 高ガラクトース血症を伴う門脈下大静脈シャント等血管異常、成人型シトルリン血症など新生児マススクリーニング検査によって発見される対象外疾患、軽症クレチン症等への対応策を立て、診断・治療の標準化を目指す。4) 検査済み乾燥血液濾紙の倫理面に配慮した管理・有効利用法について研究し、血液濾紙バンクの設置を目指す。5) 先天性代謝異常マススクリーニング検査におけるタンデム型質量分析法の有用性を検討し、その導入を目指す。6) ウイルソン病、胆道閉鎖症等のマススクリーニングの実施を目指すとともにムコ多糖症などリソソーム病の乾燥血液濾紙を用いるマススクリーニングについても検討する。また、現在から未来にかけて小児期にマススクリーニングすべき疾患について統一した方法・プログラム等のガイドラインを作成する。7) 神経芽腫スクリーニングの有効性、スクリーニング実施時期の妥当性、過剰診断によるリスクおよびスクリーニング・プログラムの保健医療経済性について評価する。

B. 研究方法及び結果

(1) マススクリーニングの効率的実施に関する研究

全国規模の新生児マススクリーニング情報管理システムおよび情報管理拠点施設の構築について調査検討した。全国規模の追跡調査を円滑化するために、1) 追跡調査機関は、国立成育医療センター研究所内に常設すること、2) 発見された患児の診断が確定されしだい小慢事業と連携することにより新生児マススクリーニングの追跡調査システムの構築は可能である。

新生児マススクリーニングで発見された患児の思春期以降の実態調査を実施した。発見された大多数のPKUとクレチン症の患児は、思春期以降も正常に成長発達していた。しかし、血中フェニルアラニン8mg/dl以上のPKUでは脳MRIで軽微な異常がみられた。副腎過形成は、思春期前にすでに身長が低かった。ステロイドの初期大量投与が一因と考えられた。

新生児マススクリーニング検査で発見された検査対象外疾患の実態調査を実施した。ガラクトース高値の精査に必要な検査項目として血中ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸、UDPガラクトース濃度、ガラクトース代謝関連酵素活性、肝機能検査、総胆汁酸、血中アンモニア、血糖、尿糖、血中アミノ酸分析、ヘパプラスチンテスト、 α -フェトプロテインおよび腹部エコー検査が上げられた。

新生児マススクリーニング検査済み乾燥血液濾紙の倫理面に配慮した管理・有効利用法について調査検討した。検査済み乾燥血液濾紙の有効利用の許可を保護者から得るための説明・同意書の案について昨年度に引き続いて検討し、修正案を作成した。

(2) 今後導入すべき新しいマススクリーニング方法および新しい対象疾患に関する研究

1) タンデム質量分析計(TMS)による新生児濾紙血を用いたマススクリーニング法

162,800名の新生児のパイロットスタディを実施し、アミノ酸代謝異常症7例(シトルリン血症4例、PKU2例)、有機酸代謝異常症10例(プロピオン酸血症6例、メチルマロン酸血症2例、グルタル酸血症I型2例)、尿素サイクル代謝異常症と脂肪酸 β -酸化異常症数例づつの発見をした。TMS自体の装置は比較的高価であるが、大量の検体を迅速かつ安価に処理することが可能であり、マススクリーニング検査に十分に応用可能であることを明らかにした。

2) 今後導入すべき新しいマスキリング対象疾患に関する研究

①ムコ多糖症

新生児の血液と尿によるケタラン硫酸、ヘパラン硫酸、コンドロイチン硫酸およびデルマトン酸硫酸を測定する ELISA 法をマスキリングへ応用することが可能であることを示唆した。1ヶ月児尿濾紙法により、約1万5千名のスクリーニングを行ったがまだ患児の発見に至っていない。6ヶ月児尿を用いた成績では、1名の患者を発見した。

②有機酸代謝異常症・脂肪酸β-酸化異常症

久原は、郵送された新生児濾紙尿を用いたパロットスタディを実施した。ハイリスク児の検査であり、GC/MS法では約1人/1,000人の異常を検出した。吉田らは、39,172名の新生児尿を用いてGC/MS法にて、メチルマロン酸血症7例を含む29例の疾患児を発見した。山口らは、有機酸代謝異常症のほかに多くの脂肪酸β-酸化異常症をGC/MS法にて発見した。

③ウィルソン病

乳幼児の採血上の困難さがあり、乳幼児に採血してマスキリングすることの問題点もあり、3～5歳の幼児期の尿中Cp測定して、本症をスクリーニングする方法を採用してパイロットスタディを実施した。尿中Cp測定による本症のマスキリングのパイロットスタディにて、今年までに約8万検体を実施して、3名の患児が発見された。

④胆道閉鎖症

栃木県では母子健康手帳に便色調カラーカードを挟み込んで配布し、1か月健診時に担当医が回収する方法である。茨城県では母子健康手帳交付時あるいは出生届時に、カードを1か月用と2か月用の2枚を配布し、郵送法（費用自己負担）にて実施した。

栃木県では、86.9%が検査された。茨城県では、1か月児42.1%、2か月児32.5%であった。回収方法としては栃木方式が優れていた。しかし、生後1か月の時点ではn約15%の遅発型胆道閉鎖症の発見が困難であることも判明した。回収方法による受診率の向上を考慮すれば、栃木方式の方を採用する方法が良いと結論した。

⑤その他の疾患

シトルリン血症、ファブリー病、異染性ロイコシストロフィー症、Gaucher病などがマスキリング対象疾患の候補に上がり、検討を開始した。

3) 倫理面への配慮

本研究における採血、採尿等の実施に際しては、各施設において説明（説明書を渡し、口頭にて説明）

を行い、同意を得た者に対して、スクリーニング検査を実施した。

(3) 神経芽細胞腫スクリーニング・プログラムの疫学評価

1) 疫学的評価に関する研究

①わが国における神経芽細胞腫死亡率の推移

人口動態統計・死亡の資料を用いて、副腎の悪性新生物（神経芽腫）とリンパ性白血病とを比較した。神経芽腫の4歳以下での死亡率の減少傾向は白血病と同等もしくは大きかったが、5-9歳ではそのような減少はみられなかった。4歳以下において神経芽腫の死亡率減少をもたらした要因はHPLC法マスキリング以外には考えられなかった。また、2004年以降マスキリングを中止した場合の死亡率の変化を予測した。神経芽腫マスキリングを中止すると、未受検者割合が直ちに上昇して、4歳以下の死亡率はこれに敏感に反応して上昇すると考えられた。

②全国乳児コホートを対象とした神経芽腫死亡における受検・未受検の比較研究

平成7年～12年に出生した全児を対象に、マスキリング受検群と未受検群での神経芽細胞腫死亡を比較した。死亡は、平成7年～13年までの人口動態調査死亡票から特定され、受検・未受検は各検査事業主体がもつ受検者リスト等で確認された。その結果、当該コホートで特定された神経芽細胞腫死亡は106例であり、うち17例が生後6ヶ月未満の死亡例、また死亡が6ヶ月以内であるが生後6ヶ月以前に発見されていた例が11例（いずれも未受検）あった。これらを除いた78例において、受検確定例が46例、未受検確定例が27例、検査事業主体調査回答拒否および受検者リスト既処分による不明例が5例であった。不明例をすべて受検群とした場合、生後6ヶ月以降の死亡率は、受検群で0.234/10万人年、未受検群で0.831/10万人年であり、死亡率比は0.281(95%信頼区間:0.176～0.448)であった。群間の累積死亡の差は、100万人あたり20～30人と推定された。

③神経芽細胞腫スクリーニング評価のための妥当性研究としてのケース・コントロール研究

上記②研究でのバイアス評価など妥当性確認のサブ研究として、神経芽細胞腫死亡をケース、それ以外の死亡をコントロールとし、生年・性別・地域をマッチしたケース・コントロール研究が平成14年に計画された。マスキリング受検・未受検の神経芽細胞腫死亡への影響を評価する上で、重要な疫学研究と位置付けられるものである。しかしなが

ら、平成15年7月30日「神経芽細胞腫マスキリーニング検査のあり方に関する検討会」の「検査事業をいったん休止することが適切」との報告書の影響を受け、当ケース・コントロール研究を行うために不可欠な人口動態調査死亡票の目的外使用申請が認められず、実施不能となった。

④神経芽細胞腫スクリーニング受検確認の妥当性研究

上記の全国乳児コホート研究②において採用された受検・未受検の特定方法である、自治体検査機関の受検者リストでの受検・未受検特定法の妥当性の確認をする研究である。1999-2001年生まれの北海道旭川市および埼玉県三郷市在住幼児452名を対象として、受検者リストに基づく受検率（標本受検率）を算出し、当該地域における全体の受検率（母受検率）と比較した。また、郵送調査により保護者の受検有無に関する記憶を調べ、受検者リストの情報と比較した。標本受検率は86.5%（95%信頼区間：83.4-89.7）で母受検率86.7%と有意な差はみられなかった。郵送調査に回答した保護者における記憶は、受検者リスト情報を真とした場合、感度94.0%、特異度77.8%であった。

2) 臨床的評価に関する研究

①マスキリーニング発見神経芽腫の無治療経過観察共同研究計画

6か月マスキリーニングの発見例が複数の施設で治療せずに観察され、自然退縮・成熟する神経芽腫が存在することは知られているが、症例の選択基準や無治療をやめて手術を実施する基準等が明確でないため、自然退縮・成熟する腫瘍の6か月マスキリーニング発見例中の頻度が明らかでなかった。一定の条件によって無治療経過観察を行い80%の例が手術せずにすむ事を証明するために110例が必要であることが算出された。共同研究を実施する計画であったが、マスキリーニング休止のため不可能となった。

②神経芽腫マスキリーニングにおけるDNA Ploidyの臨床的意義

DNA Ploidyの判定基準が確定していないため、判定が研究者によって異なり混乱がみられているため、神経芽腫518例の解析からDNA ploidyの判定基準を検討し、神経芽腫の場合、DNA indexが1.19以下をdiploidyまたはnear-diploidy、1.20~1.80をhyperdiploidy、1.81~2.2をtetraploidyまたはnear-tetraploidyとすることが妥当であるとした。

③生物学的特徴による分類を用いた神経芽腫マスキリーニングのターゲットについての検討

DNA Ploidy, N Myc 増幅を用いた3タイプへの分

類をマスキリーニング実施前から実施後にいたる235例の神経芽腫に行った。DNA Ploidyの判定は②の研究結果を参考にした。タイプ1腫瘍はマスキリーニング発見例の75.9%をしめ予後良好で、1歳以上には少ないこと、タイプ3腫瘍はマスキリーニングで発見されず1歳以上に多く極めて予後不良であることが明らかとなった。タイプ2腫瘍はマスキリーニング発見例の24.9%をしめるが、1歳以上の臨床例でもみとめられ、マスキリーニング発見では早期例が多く予後良好（100%生存）で臨床例では予後不良（38%死亡）であった。6か月マスキリーニングではタイプ2腫瘍の発見が利益をもたらすと考えた。

④マスキリーニング発見例の腫瘍特性からみたマスキリーニング施行時期の検討への一考察

DNA Ploidy, N Myc 増幅, 1P 欠失, NTRK1, Telomerase 活性を用いてマスキリーニング発見例・臨床例249例を3群に分類した。タイプ1はマスキリーニング発見例に多い予後良好群、臨床診断例はタイプ2と3であった。1歳以上の症例をマスキリーニング施行前と後で比較するとタイプ1は減少し、タイプ2は有意でないものの減少していた。マスキリーニングを再開するならば生後10か月頃が適当と考えられた。

⑤マスキリーニング発見神経芽腫の生物学的指標よりみた性状（リスク）評価

病期, N Myc 増幅, Ha-Ras/trkA 発現および組織型を用い、マスキリーニング発見例208例を検討し、低リスク群43%、中間リスク群34%、高リスク群23%に分類し、約半数においてマスキリーニングによる早期治療が良好な予後に寄与しているとのべた。

⑥時期を遅くしたマスキリーニングの可能性に関する検討

進展神経芽腫共同治療研究班のデータから1歳以上の病期Ⅲ・Ⅳ神経芽腫251例を、N Myc 増幅群と非増幅群に分類した。年齢はN Myc 増幅群（タイプ3）では1歳にピークがあり急激に減少した。6か月マスキリーニングでN Myc 増幅例の発見が少ない事を考慮するとN Myc 増幅群はマスキリーニングのターゲットにはなりにくいと考えられた。大部分がタイプ2と考えられるN Myc 非増幅群は増幅群に比較し、より年長まで分布することから、マスキリーニング実施時期を遅くしても臨床診断よりは早期に発見できると推定した。

⑦神経芽腫の生物学的特徴による分類と組織型

マスキリーニング発見・臨床診断310例についてDNA Ploidy, N Myc 増幅による3タイプへの分類と組織型との関連を検討し、タイプ1腫瘍は予後良好型、タイプ3は予後不良型が多い、タイプ2は年齢が広く分布し、

組織型にも多様性があることがわかった。

C. 考察及び結論

(1) マスクリーニングの効率的実施に関する研究

近年、マスクリーニング検査で発見された患児のプライバシー保護の理由で全国規模の追跡調査に協力が得られない自治体が増加している。マスクリーニング事業の一般財源化もこれに拍車をかけている。マスクリーニング検査を実施する以上は発見された患児にとっても追跡調査は不可欠である。特に、発見頻度が低いPKUなど先天性代謝異常は患児数が少なく、各自治体毎の追跡調査はあまり有用ではなく全国規模の調査が是非とも必要である。そこで、追跡調査機関を国立成育医療センター研究所内に常設し、発見された患児の診断が確定されしだい小慢事業での医療費助成を申請し、その二次調査により全国追跡調査を実施するなど小慢事業との連携により新生児マスクリーニングで発見された患児の追跡調査システムの構築は可能であろう。

新生児マスクリーニングが開始されて25年が過ぎた。発見された患児の思春期以降には、治療中止、怠業、就学・就職、結婚、妊娠・出産、生命保険加入拒否、配偶者への影響など多くの問題がある。発見された患児の思春期以降の支援体制の構築が望まれる。また、副腎過形成患児は思春期以前から身長が低いことが明らかになった。マスクリーニング発見患児への副腎皮質ステロイド薬の初期大量投与が一因と考えられる。投与量の再検討が望まれる。

ガラクトース血症のマスクリーニング検査で心血管異常、シトリン欠損症など検査対象外疾患が発見される。ガラクトース高値が見出されたときの精査に必要な検査項目が明らかになった。精査のためのガイドラインの作成が望まれる。

新生児マスクリーニング検査済み乾燥血液濾紙は、精度保証、疫学研究、検査法の確立、見逃し例のチェック、個人の臨床医学研究、新しいマスクリーニング検査の有効性の確認などのための貴重な試料である。しかし、自治体によって異なるが、大部分の自治体では5年以内に廃棄している。今まで廃棄されていた臍帯と胎盤が臍帯血移植に有効利用されている例もある。採血時にインフォームドコンセントを得て検査済み乾燥血液濾紙を連結可能な匿名化状態で20年間、冷凍保存する倫理面に十分配慮した管理・有効利用法の確立が望まれる。

(2) 今後導入すべき新しいマスクリーニング方法および新しい対象疾患に関する研究

1) TMS法による新生児マススクリーニング法の導入について

TMS法は、現在世界各国で導入されつつある。PKU、MSUD、ホモシスチン尿症のわが国現行アミノ酸代謝異常症を含めて、治療可能なプロピオン酸血症やメチルマロン酸血症などの有機酸代謝異常症、脂肪酸酸化異常症、尿素サイクル代謝異常症およびその他のアミノ酸代謝異常症も発見が可能である。機器・装置が高価であるが、各スクリーニングセンターの導入により価格低下も予測されること、大量検体が自動的に迅速に処理されることによりスクリーニングが安価に行われることが可能となる。近い将来、世界に遅れないようにGuthrie法やHPLC法に代わって導入すべきであると結論した。

2) 今後導入すべき新しいマスクリーニング対象疾患に関する研究

①ムコ多糖症

骨髄移植を可能な限り早期に実施し中枢神経障害発症予防が必要であり、さらに、欧米を中心に酵素補充療法が開発され治療の進展が期待される。DMB法の新生児尿あるいは1か月児尿の検討、あるいは他の方法の開発の必要性など新たな展開となってきた。今後の研究の継続が必要であると結論する。

②有機酸代謝異常症・脂肪酸酸化異常症

新生児尿を中心にGC/MS法、新生児濾紙血によるTMS法が研究され、さらに、パイロットスタディが進められてプロピオン酸血症、メチルマロン酸血症などの治療可能な疾患が数多く発見されてきた。近年、世界的にPKUなどのアミノ酸代謝異常症も新生児濾紙血を用いるTMS法にてマスクリーニングすることが可能である。他のアミノ酸代謝異常症、尿素サイクル代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸酸化異常症など幅広い先天代謝異常症のマスクリーニングにもTMS法が普及しつつあり有用である。TMS法により、発見されない疾患について、GC/MS法を採用する方向がよいと結論した。

③ウィルソン病

3歳児を中心とする乳幼児尿を用いて、尿中Cp測定を指標として検討することとした。活性型Cp測定とポリクローナル抗体によるCp測定が行われた。活性型Cp測定キット提供会社の経営上の理由による提供停止の通告があり、比濁法やELISA法測定用のCp抗体の作製に着手し使用可能となった。尿中Cp測定によるウィルソン病患児の発見されたことにより、本法の有用性が確立された。早期に導入する必要があると結論した。さらに、今後のパイ

ロットスタディ成績が期待される。遺伝子診断によるスクリーニング法の検討も重要である。本研究班において、スクリーニング陽性者の確定診断法と治療指針を策定した。

④胆道閉鎖症

松井らにより開発された便色調カラーカード法は確実に広がっている。本症は、生後60日以内に手術することが大切であるとされる。したがって、母子健康手帳にカラーカードを差し込んで配布し、1か月検診時に担当医に持参する方法が優れていると結論された。ただし、遅発例が約15%存在することがあり、1か月児検診時における発見率は約85%ということになる。本法は安価で簡便である。早急なる全国実施が望まれる。

このほかに、他のライソソーム病のスクリーニング法などについて検討した。今後は、さらに開発法の検討を進め、パイロットスタディを精力的に進める必要がある。

(3) 神経芽細胞腫スクリーニング・プログラムの疫学評価

マススクリーニングの利益と不利益を勘案して評価する際に、もっとも基本的な利益の指標となるのが、スクリーニングによって当該疾患の死亡がどの程度減るのかを確認することであろう。神経芽細胞腫死亡ではその精確な推定のためには、極めて大きなサンプル・サイズが必要となる。また、生後6ヶ月前後の受検年齢後の転居移動の影響を無くすためには、限られた地域での死亡の把握や受検・未受検比較ではなく、全国規模での把握が必要であった。一方、わが国では、1984年の厚生労働省の検査事後化以来、神経芽細胞腫マススクリーニングは全国で広く利用されてきており、無作為化比較試験の実施は困難であった。そこで実施されたのが、全国の全乳児コホートを対象にし、神経芽細胞腫死亡をエンドポイントとした受検・未受検の比較研究である。その結果、受検群において神経芽細胞腫死亡率は明らかに低いものであり、その累積死亡の差の大きさは、100万人あたり20~30人と推定された。また、これら累積死亡の大きさは先行研究の結果の多くと一致するものであり、人口動態統計からの神経芽細胞腫死亡の経時推移や白血病死亡との比較でみられた4歳以下に限られた死亡減少傾向などと符合するものであった。

この観察研究は、世界的にも最も規模が大きく、また曝露（受検・未受検）やエンドポイント（神経芽細胞腫死亡）の把握の精度も高いものと考えられるが、比較可能性の観点から、ランダム化比較試験

に比べて、様々なバイアスにより結果が影響される可能性もある。そのため、付随するサブ研究として2つの妥当性確認研究が計画された。スクリーニング受検確認の妥当性研究では、2地域の協力を得て、受検者リストから受検の有無を同定することに問題が無いことが確認された。また、自治体検査機関の受検者リストへの紹介に基づく受検率は、転入歴の追跡および未受検、不明例の精査を行うことが重要であることが示されことから、全国乳児コホート研究のように全国規模で受検・未受検および神経芽細胞腫死亡の把握を行うこと、また住民票照会による転入歴の追跡が有用であったことが明らかとなった。

しかし、もう一方の妥当性確認研究であったケース・コントロール研究（および全国乳児研究における平成14年死亡）は、「神経芽細胞腫マススクリーニング検査のあり方に関する検討会」の「いったん休止することが適切」との報告を理由に、人口動態調査死亡票の使用が不許可とされ実施できなかった。検討会が事業のいったん休止を適切とするため示した3条件のひとつが「神経芽細胞腫の罹患と死亡の正確な把握」であること、また事業休止後時間が経つと計画されたようなケース・コントロール研究は実施不能となることなどを鑑みると、大きな禍根を残した目的外使用申請不許可の判断といえるだろう。国民共有の財産として社会全体で活用していくべき指定統計の目的外使用が認められなかった事態は、極めて遺憾なものと考えられ、マススクリーニング休止後の神経芽細胞腫死亡の監視に不安を残すものであった。

6か月マススクリーニング休止決定の理由は、死亡率低下が明らかでないことと過剰診断の存在である。もし今後、死亡率低下が証明されるならば、過剰診断を回避し6か月マススクリーニングと同等の死亡率低下をもたらす方法があるかどうかの問題である。神経芽腫に病期IV Sという自然退縮する腫瘍があることはマススクリーニング開始前から知られていたが、マススクリーニングの実施から得られた情報によって神経芽腫の多様性を示す知見が蓄積された。現在、神経芽腫は自然退縮・成熟する可能性がある1歳未満に多い3N腫瘍と、癌遺伝子N Mycが増幅したきわめて予後不良な1歳以上に多い2N腫瘍と、癌遺伝子N Mycが増幅していないが予後不良な1歳以上に多い2N腫瘍の3タイプに大別されると考えられるようになった。過剰診断は6か月というマス実施時期が予後良好な自然退縮・成熟の可能性のある多数の腫瘍の発見に繋がった事に起因

すると考えられる。過剰診断回避には今後、自然退縮・成熟する腫瘍の頻度、経過を明らかにし、実施時期を遅くする必要である。

本研究で使用された神経芽腫分類の基準が報告間で一致していなかった。臨床的評価班研究③、⑥、⑦で使用された分類項目は N Myc の増幅と DNA Ploidy により 3 タイプに分類しており最も単純である。研究④ではこれらに 1P 欠失, NTRK1, Telomerase 活性を追加し、より詳細であるが基本的考え方は同一である。研究⑤では前 2 者と共通する項目は N Myc の増幅のみで、他に病期, Ha-Ras/trkA 発現, 組織型によって、低リスク群, 中間リスク群, 高リスク群に分類している。今後、神経芽腫の自然史に関する理解を深め、時期を遅くしたマスを検討するには、共通の分類基準を定めるべきである。その意味で、本研究班で DNA Ploidy 判定基準を提示した事は一步前進である。

多様性のある神経芽腫のなかで、N Myc 増幅のあるタイプ 3 腫瘍はマスの主たるターゲットにはなり得ない。理由として、タイプ 3 腫瘍はカテコールアミン非分泌型が多い、6 か月マススクリーニングで発見されたタイプ 3 腫瘍はマススクリーニング発見例の 3% に過ぎないのに、臨床例は 1 歳をピークにしてその後急激に減少する、臨床例には病期 IV が多く病期 I・II はまれである等があげられる。本研究で明らかになったように、タイプ 2 腫瘍は、6 か月マススクリーニングで発見されており (マススクリーニング例の 24%)、診断年齢が 3 歳をピークに 5 歳程度までに及び、予後不良なこと等から、今後時期を遅くしたマススクリーニングを考慮するとすればそのターゲットといえる。今回、タイプ分類と組織型について検討したが、さらに、タイプ 2 腫瘍の特徴を明らかにし、その予想される発見率、発見時病期、予後改善の可能性についての検討が必要である。

D. 健康危険情報

なし。

E. 研究発表

1. 論文発表

1) Toshihiro Ohura, Keiko Kobayashi, Daiki Abukawa, Yusaku Tazawa, Jun-ichiro Aikawa, Osamu Sakamoto, Takeyori Saheki and Kazuie Iinuma: A novel inborn error of metabolism detected by elevated methionine and/or galactose in newborn screening: neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin

deficiency. Eur J Pediatr 162 (5) :317-22, 2003 May

2) Kitamura S, Yokota I, Hosoda H, Kotani Y, Matsuda J, Naito E, Ito M, Kangawa K, Kuroda Y. Ghrelin concentration in cord and neonatal blood: relation to fetal growth and energy balance. J Clin Endocrinol Metab 88: 5473-5477, 2003.

3) Y. Inoue, H. Masuyama, H. Ikawa, H. Mitsubuchi, T. Kuhara: A monitoring method for pre- and post-liver transplantation in patients with primary hyperoxaluria type I. J. Chromatogr. B. 792: 89-97, 2003.

4) T. Shinka, M. Ohfu, S. Hirose, T. Kuhara: Effect of valproic acid on the urinary metabolic profile of a patient with succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. J. Chromatogr. B. 792: 99-106, 2003.

5) T. Kuhara, C. Ohdoi, M. Ohse, A.B.P. van Kuilenburg, A.H. van Gennip, S. Sumi, T. Ito, Y. Wada, I. Matsumoto: Rapid gas chromatographic-mass spectrometric diagnosis of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and dihydropyrimidinase deficiency. J. Chromatogr. B. 792:107-115, 2003)

6) C. Ohdi, W.L. Nyhan, T. Kuhara: Chemical diagnosis of Lesch-Nyhan syndrome using gas chromatography and mass spectrometric detection. J. Chromatogr. B. 792: 123-130, 2003.

7) Shigematsu Y, Hirano S, Hata I, Tanaka Y, Sudo M, Tajima T, Sakura N, Yamaguchi S, Takayanagi M: Selective screening for fatty acid oxidation disorders by tandem mass spectrometry: difficulties in practical discrimination. Journal of Chromatography B 792: 63-72, 2003

8) Yoshino M, Tokunaga Y, Watanabe Y, Yoshida I, Sakaguchi M, Hata I, Shigematsu Y, Kimura M, Yamaguchi S: Effect of supplementation with L-carnitine at a small dose on acylcarnitine profiles in serum and urine and the renal handling of acylcarnitines in patient with multiple acyl-coenzyme A dehydrogenation defect. Journal of Chromatography B 792: 73-82, 2003

9) Kimura M, Hasegawa Y, Nakagawa K, Kajita

- M, Watanabe K, Yamaguchi S: A sensitive method for 4-hydroxybutyric acid in urine using gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography B* 792: 141-144, 2003
- 10) Seto, T et al. Brain magnetic resonance imaging in 23 patients with mucopolysaccharidoses and the effect of bone marrow transplantation. *Ann. Neurol.* 50 79-92 2001
- 11) Tanaka A. et al. Molecular analysis of the α -N-acetylglucosaminidase gene in seven Japanese patients from six unrelated families with mucopolysaccharidosis IIB (Sanfilippo type B), including two novel mutations *J Hum Genet* 47 484-487 2002
- 12) Tanaka A. et al. Different attenuated phenotypes of GM2 gangliosidosis variant B in Japanese patients with *HEXA* mutations at codon 499, and five novel mutations responsible for infantile acute form. *J Hum Genet* 48 571-574 2003
- 13) Takaura N. et al Attenuation of ganglioside GM1 accumulation in the brain of GM1 gangliosidosis mice by neonatal gene transfer. *Gene Therapy* 10 1487-1493 2003
- 14) Tomatsu S, Okamura K, Taketani T, Orii KO, Nishioka T, Gutierrez MA, Velez-Castrillon S, Fachel AA, Grubb JH, Cooper A, Thornley M, Wraith ED, Barrera LA, Giugliani R, Schwartz IV, Frenking GS, Beck M, Kircher SG, Paschke E, Yamaguchi S, Ullrich K, Isogai K, Suzuki Y, Orii T, Kondo N, Creer M, Noguchi A.: Development and testing of new screening method for keratin sulfate in mucopolysaccharidosis IVA. *Ped Res* . 2004 Jan 7 [Epub ahead of print]
- 15) Tomatsu S, Orii KO, Vogler C, Nakayama J, Levy B, Grubb JH, Gutierrez MA, Shim S, Yamaguchi S, Nishioka T, Montano AM, Noguchi A, Orii T, Kondo N, Sly WS.: Mouse model of N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase deficiency (*Galns*^{-/-}) produced by targeted disruption of the gene defective in Morquio A disease. *Hum Mol Genet* 12(24):3349-58, 2003
- 16) Montano AM, Kaitila I, Sukegawa K, Tomatsu S, Kato Z, Nakamura H, Fukuda S, Orii T, Kondo N.: Mucopolysaccharidosis IVA: characterization of a common mutation found in Finnish patients with attenuated phenotype. *Hum Genet.* 113(2): 162-9, 2003
- 17) Tomatsu S, Orii KO, Vogler C, Grubb JH, Snella EM, Gutierrez MA, Dieter T, Holden CC, Sukegawa K, Orii T, Kondo N, Sly WS.: Production of MPS VII mouse (*Gus*(tm(hE540AmE536A)Sly)) doubly tolerant to human and mouse beta-glucuronidase. *Hum Mol Genet.* 12(9):961-73, 2003
- 18) Owada M, Suzuki K, Fukushi M, Yamauchi K, Kitagawa T. : Mass screening for Wilson's disease by measuring urinary holoceruloplasmin. *J Pediatr* 2002, 140. : 614-6
- 19) Nishi M, Hanai J, Fujita K, Ichimiya H, Tanaka T, Hatae Y, Takeda T: Is the mass screening for neuroblastoma ineffective? *J Exp Clin Cancer Res* 22: 673-676, 2003
- 20) 大浦敏博、坂本修、飯沼一字. 高メチオニン血症. *小児内科* 35、増刊号「小児科疾患診療の為の病態生理 2」 333-336、2003
- 21) 小谷富男、梅木一美、菱沼昭、原田正平: 甲状腺ペルオキシダーゼ遺伝子変異による部分的ヨード有機化障害を示した3兄妹. *ホルモンと臨床* 51 巻増刊号 「内分泌 興味ある症例 第42集」 72-72, 2003
- 22) 青木継稔 (分担) : マスクリーニング有所見者への対応. *実践小児診療*, 鴨下重彦, 天野暁, 松尾宣武, 五十嵐隆, 松平隆光編, 日本医師会雑誌, 生涯教育シリーズ 62, p381-386, 日本医師会, 東京, 2003
- 23) 青木継稔 (分担) : 遺伝性銅代謝異常症の分子病態. *臨床からみる生体元素シリーズ*, 第1巻, 肝疾患と生体元素, 荒川泰行, 木村美恵子, 桜井弘, 高木洋治編, pp57-76, 学会センター関西, 大阪, 2003
- 24) 青木継稔 (分担) : 重金属代謝異常: Wilson病. *図説分子病態学*, 3版, 一瀬白帝, 鈴木宏治編, p428-434, 中外医学社, 東京, 2003
- 25) 青木継稔: 先天代謝異常症の食事療法. *小児科*, 44 (10) : 1750-1758, 2003
- 26) 久原とみ子: GC-MSによるメタボローム測定法. *メタボローム研究の最前線* (編者: 富田勝, 西岡孝明) シュプリンガー・フェアラーク東京 P47-58, 2003.
- 27) 久原とみ子: メタボローム解析による先天性代

謝異常診断. メタボローム研究の最前線 (編者: 富田勝、西岡孝明) シュプリンガー・フェアラーク東京 P153-165, 2003.

28) 山口清次: 有機酸代謝異常に基づく神経障害.

日本臨床別冊, 精神医学症候群II, p451-455, 2003

29) 山口清次: 有機酸代謝異常の診断と治療— 新生児マススクリーニングに向けた新しい動き. 医学のあゆみ 206 (9): 644-649, 2003

30) 堀大介, 長谷川有紀, 木村正彦, 山口清次: 有機酸血症の発症時期と予後: 発症後に診断された患者の調査結果から. 日本マス・スクリーニング学会誌 13: 31-37, 2003

31) 山口清次: 新生児マススクリーニングの最近の動向. 日本小児科学会誌 107: 1321-1326, 2003

32) 田中あけみ 先天性代謝異常症に対する骨髄移植の効果 小児科 43 199-204 2002

33) 田中あけみ 胎児期に発生した疾患の遺伝カウンセリングと予後— 先天性代謝異常症 周産期医学 33 1157-1159 2003

34) 田中あけみ, 他 ムコ多糖症の臨床と病理 病理と臨床 22 45-49 2004

35) 鈴木 健, 大和田 操, 穴澤 昭, 松本 勝, 北川 照男: 尿セルロプラスミン測定によるWilson病スクリーニング法の検討. 日本小児科学会雑誌 2001, 105: 846-852.

36) 北川 照男: フェニルケトン尿症 (PKU) の食事療法を開発し、発展させた人々. 特殊ミルク情報 2003, 第39号, 3-6.

37) 北川 照男: 大和田操: ライソゾーム病に対する酵素補充用法の効果. 小児科 2001, 43, (5), 604-616.

38) 北川 照男: 先天性代謝異常症治療の歴史. 小児内科 2001, 33: 901-910.

39) 北川 照男: 新生児期から学童期までの検診の根拠. 公衆衛生 2001, 65: 20-27.

40) 田中あけみ ムコ多糖体蓄積症 「小児内科」「小児外科」編集委員会 小児疾患の診断治療基準 東京医学社 東京 2001 180-181

41) 西基: 神経芽腫のマス・スクリーニングに関する最近の話題と今後の方向— ドイツの報告に対する批判的吟味. 小児科 44: 977-983, 2003

42) 西基, 武田武夫: マススクリーニングが神経芽腫の治療成績に与えたインパクト. 小児外科 36: 63-69, 2004.

2. 学会発表

1) Ohura, T., Kobayashi, K., Abukawa, D.,

Tazawa, Y., Sakamoto, O., Saheki, T. and Inuma, K.: Clinical manifestations of 27 neonates with intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) detected through newborn screening. IX International congress of inborn errors of metabolism, Brisbane, Australia, 2003

2) Naito E, Ito M, Yokota I, Saijo T, Ogawa Y, Shinahara K, Yamamoto S, Kuroda Y. Biochemical and molecular analysis of 12 patients with thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase deficiency. IXth International Congress on Inborn Errors of Metabolism (September 2-6, 2003).

3) S. Tomatsu, K. Okamura, H. Maeda, T. Taketani, S. Velez-Castrillon, M. Gutierrez, K. Orii, K. Isogai, S. Yamaguchi: Diagnostic Strategy for Mucopolysaccharidoses and Mucopolipidosis. 53rd Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Los Angeles, November 2003

4) Hasegawa Y, Iga M, Kimura M, Shigematsu Y, Yamaguchi S: Prenatal diagnosis of organic acidemias by combination of GC/MS and tandem MS. IXth International Congress on Inborn Errors of Metabolism. Brisbane, September 2003

5) Hasegawa Y, Kimura M, Ohashi Y, Nishino I, Shigematsu Y, Fukao T, Kondo N, Yamaguchi S: Clinical and molecular findings in Japanese patients with very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. IXth International Congress on Inborn Errors of Metabolism. Brisbane, September 2003

6) Kimura M, Hasegawa Y, Yamaguchi S: Simple analytical methods for fatty acid beta oxidation disorders by GC/MS. IXth International Congress on Inborn Errors of Metabolism. Brisbane, September 2003

7) Tasaka M, Fujiwaki T, Sukegawa K, Taketomi T, Yamaguchi S: Semiquantification of sphingomyelin and glucosylceramide in liver and spleen from patients with Niemann-Pick type A, type C and Gaucher disease using MALDI-TOFMS. IXth International Congress on Inborn Errors of Metabolism. Brisbane, September 2003

- 8) Kuroda, Shigematsu Y, Yamaguchi S, Yoshida I, Naito E, Mori K, Matsuda J, Yokota I, Chen Y, Kido H: Carnitine deficiency may be a critical factor for influenza-associated encephalopathy in Japan. IXth International Congress on Inborn Errors of Metabolism. Brisbane, September 2003
- 9) T. Kuhara: Pilot study of newborn urine screening and diagnosis by gas chromatography-mass spectrometry. The 6th World Congress of Perinatal Medicine (第6回世界周産期学会), 大阪, 2003年9月.
- 10) 大浦敏博, 田澤雄作, 小林圭子, 虻川大樹, 伊藤道徳, 坂本修, 黒田泰弘, 佐伯武頼, 飯沼一字: シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症: 57例の臨床像の検討. 第106回日本小児科学会総会ワークショップ Common diseases の中に見過ごされていた新しい疾患/重大な疾患, 福岡, 2003年4月
- 11) 大浦敏博, 小林圭子, 虻川大樹, 藤原幾磨, 勝島史夫, 小澤恭子, 坂本修, 佐伯武頼, 飯沼一字: 新生児マススクリーニングを契機に診断された NICCD 2 症例の臨床像の検討. 第31回日本マス・スクリーニング学会, 熊本, 2003年10月
- 12) 大浦敏博, 小林圭子, 田澤雄作, 虻川大樹, 伊藤道徳, 坂本修, 黒田泰弘, 佐伯武頼, 飯沼一字: シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症: 69例の臨床像の検討. 第48回日本人類遺伝学会大会, 長崎, 2003年10月
- 13) 大浦敏博, 小林圭子, 田澤雄作, 虻川大樹, 伊藤道徳, 坂本修, 黒田泰弘, 佐伯武頼, 飯沼一字: シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症: 69例の臨床像の検討. 第46回日本先天代謝異常学会総会, 松江, 2003年11月
- 14) 内藤悦雄, 伊藤道徳, 横田一郎, 黒田泰弘: ビルビン酸脱水素酵素 α サブユニット(E1 α)遺伝子異常症の再発危険率についての検討. 第45回日本小児神経学会総会(平成15年5月22~24日, 福岡)
- 15) 内藤悦雄, 小谷裕美子, 松田純子, 横田一郎, 黒田泰弘, 重松陽介, 木村正彦, 山口清次, 但馬剛, 佐倉伸夫: タンデム質量分析計による新生児マススクリーニングで発見されたグルタル酸血症I型の2女児例. 第46回日本先天代謝異常学会(平成15年11月20~22日, 島根)
- 16) 内藤悦雄, 杉本真弓, 岡田隆文, 小谷裕美子, 松田純子, 横田一郎, 黒田泰弘, 重松陽介, 木村正彦, 山口清次, 但馬剛, 佐倉伸夫: タンデム質量分析計による新生児マススクリーニングで発見されたグルタル酸血症I型の2女児例. 第55回中国四国小児科学会(平成15年11月29~30日, 徳島)
- 17) 内藤悦雄, 小谷裕美子, 松田純子, 横田一郎, 黒田泰弘, 高橋昭良, 矢野雅彦, 大橋十也. GM₂ガングリオシドーシス(Tay-Sachs病)の1男児例. 第121回日本小児科学会徳島地方会(平成15年12月13日, 徳島)
- 18) 原田正平, 田島敏広, 菱沼昭, 家入蒼生夫: サイログロブリン(Tg)遺伝子異常症によると考えられた先天性甲状腺機能低下症(CH)の姉弟例. 第37回日本小児内分泌学会, 札幌, 2003年10月
- 19) 原田正平, 福士勝: スクリーニング検査機関パフォーマンスのモニタリング. 第31回日本マス・スクリーニング学会, 熊本, 2003年10月
- 20) 原田正平: クレチン症の頻度について. 第25回北海道小児内分泌研究会, 札幌, 2004年1月
- 21) 原田正平: 検査機関のパフォーマンスモニタリングの必要性. 日本マス・スクリーニング学会技術部会第23回研修会, 札幌, 2004年1月
- 22) 哲翁正博, 松永隆元, 石松順嗣, 久原とみ子: ガスクロマトグラフ・質量分析法を用いた多項目化学診断システムの先天性代謝異常症新生児スクリーニングへの応用. 第55回日本産科婦人科学会, 福岡, 2003年4月.
- 23) 久原とみ子: メタボロミクスによる代謝障害の分子診断学とその医療薬学への応用. 第14回東海北陸質量分析合同談話会, 名古屋, 2003年7月.
- 24) 井上義人, 久原とみ子: Canavan病のスクリーニングと化学診断. 第28回日本医用マススペクトル学会年会, 浜松, 2003年9月.
- 25) 新家敏弘, 久原とみ子: GC/MSによる尿中5-aminolevulinic acidの定量分析. 第28回日本医用マススペクトル学会年会, 浜松, 2003年9月.
- 26) 久原とみ子: メタボローム解析と神経芽細胞腫、有機酸血症、アミノ酸代謝異常症の分子診断、鑑別化学診断. 第31回日本マス・スクリーニング学会, 熊本, 2003年10月.
- 27) T. Kuhara: Chemical diagnosis of inherited and acquired metabolic disorders, tailor-made medicine and metabolomics. 第76回日本生化学会大会, 横浜, 2003年10月.
- 28) 田良島美佳子, 斎藤加代子, 佐々木香織, 舟塚真, 大澤真木子, 遠藤文夫, 三淵浩, 久原とみ子, 佐倉伸夫, 依藤: 新生児期から肥大型心筋症を示し

- たプロピオン酸血症の一例. 第46回日本先天代謝異常学会, 松江, 2003年11月.
- 29) 新家敏弘、久原とみ子: チロジン症I型の鑑別化学診断: GC/MS法による5-アミノレブリン酸分析. 第46回日本先天代謝異常学会, 松江, 2003年11月.
- 30) 大瀬守眞、久原とみ子: β -ureidopropionase欠損症の化学診断(世界で3例目の報告). 第279回日本小児科学会北陸地方会, 富山, 2003年12月.
- 31) 磯貝光治、下沢伸行、折居忠夫、戸松俊治、加藤 俊、宮浦修一、岡村和夫、田中あけみ、奥山虎之、松尾宣武: ムコ多糖症の新生児マススクリーニングに関する研究 - 特殊抗体を用いた血漿及び尿中ムコ多糖の測定. 第46回日本先天代謝異常学会, 松江市, 2003年11月
- 32) 磯貝光治、下沢伸行、近藤直実、折居忠夫、戸松俊治、加藤 俊、宮浦修一、岡村和夫、田中あけみ、奥山虎之、松尾宣武: ムコ多糖症新生児マススクリーニングの研究 - 特殊抗体を用いた血漿中、尿中ムコ多糖の測定. 第31回日本マス・スクリーニング学会, 熊本市, 2003年10月
- 33) 野町祥介、中澤恵実理、田上泰子、水嶋好清、尾崎恒一、藤田晃三、福士勝、山口昭弘、窪田満: ウィルソン病患者の病型と遺伝子型の解析. 第31回日本マス・スクリーニング学会, 熊本, 2003年10月
- 34) 山崎薫、澤岡恵子、畑野洋二郎、石毛信之、穴沢昭、鈴木健、大和田操、北川照男: 尿セルロプラスミン測定によるWilson病マス・スクリーニング法. 第25回日本マス・スクリーニング学会2002、於東京.
- 35) 鈴木健、大和田操、穴沢昭、北川照男: 尿中ceruloplasmin測定によるWilson病スクリーニングの意義と問題点. 第44回日本先天代謝異常学会2001、於久留米.
- 36) 山口清次: 新生児マススクリーニングの最近の動向. 第106回日本小児科学会(教育講演), 福岡, 2003年4月
- 37) 山口清次: タンデム質量分析計を用いた新生児マススクリーニングの体制作り. 第31回日本マススクリーニング学会(シンポジウム), 熊本, 2003年10月
- 38) 長谷川有紀、堀大介、木村正彦、安達昌功、立花克彦、山口清次: インフルエンザ脳症の代謝スクリーニングによってメチルマロン酸血症が発見された幼児例. 第31回日本マススクリーニング学会, 熊本, 2003年10月
- 39) 長谷川有紀、木村正彦、大橋祐子、西野一三、深尾敏幸、近藤直実、山口清次: 極長鎖アシル-CoA脱水素酵素(VLCAD)欠損症日本人症例の臨床像の検討. 第46回日本先天代謝異常学会, 松江, 2003年11月
- 40) 木村正彦、長谷川有紀、山口清次: 遊離脂肪酸分析によるミトコンドリア β 酸化異常症の診断. 第46回日本先天代謝異常学会, 松江, 2003年11月
- 41) 磯貝光治、下沢伸行、近藤直実、折居忠夫、戸松俊治、加藤 俊、宮浦修一、岡村和夫、田中あけみ、奥山虎之、松尾宣武. ムコ多糖症新生児マススクリーニングの研究と特殊抗体を用いた血漿中、尿中ムコ多糖の測定. 第31回日本マス・スクリーニング学会 熊本 2003年10月
- 42) 磯貝光治、下沢伸行、折居忠夫、戸松俊治、加藤 俊、宮浦修一、岡村和夫、田中あけみ、奥山虎之、松尾宣武. ムコ多糖症新生児マススクリーニングの研究と特殊抗体を用いた血漿中、尿中ムコ多糖の測定. 第46回日本先天代謝異常学会 松江 2003年11月
- 43) 林邦彦: 現行の神経芽細胞腫マススクリーニングの疫学的評価-中間報告-. シンポジウム「神経芽細胞腫マス・スクリーニングを科学する」 第31回日本マススクリーニング学会, 熊本, 2003年10月11日
- 44) 西基、花井潤師、藤田晃三、一宮久恵、田中稔泰、畑江芳郎、武田武夫: マス・スクリーニング中止後の神経芽腫死亡率の推定. 第31回日本マススクリーニング学会, 熊本, 2003年10月10日
- 45) 西基: 疫学的視点から考える神経芽腫マス・スクリーニングの今後-受検月齢の検討を中心に-. シンポジウム「神経芽細胞腫マス・スクリーニングを科学する」 第31回日本マススクリーニング学会, 熊本, 2003年10月11日
- 46) 西基、武田武夫、花井潤師、藤田晃三、一宮久恵、田中稔泰、畑江芳郎: フランスと日本の神経芽腫死亡率の比較. 第19回日本小児がん学会, 東京, 2003年11月28日

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

分 担 研 究 報 告

マスキリーニングの効率的実施及び開発に関する研究

分担研究：マスキリーニングの効率的実施に関する研究

分担研究者 黒田泰弘（徳島大学医学部小児科学教室教授）

研究要旨

わが国における小児マスキリーニングの高い水準を維持・向上して小児保健行政の発展に役立てるためにマスキリーニングの効率的実施について研究し以下の成果を得た。

1) 国立成育医療センター研究所内に全国規模の追跡調査組織を常設し、小慢事業との連携による追跡調査システムの構築は可能である。2) 発見された大多数のPKUとクレチン症の患児は、思春期以降も正常に成長発達している。しかし、血中フェニルアラニン8mg/dl以上のPKUでは脳MRIで軽微な異常がみられた。長期間に亘るコントロールが必要であろう。副腎過形成は、思春期前にすでに身長が低い。副腎皮質ステロイド薬の初期大量投与が一因であろう。3) ガラクトース高値の精査に必要な検査項目を決定した。4) 新生児マスキリーニング検査済み乾燥血液濾紙の倫理面に十分配慮した管理・有効利用のための説明・同意書の修正案を作成した。

研究協力者

青木菊麿 (女子栄養大学小児保健学)
伊藤道徳 (国立療養所香川小児病院)
猪股弘明 (帝京大学市原病院小児科)
梅橋豊蔵 (化学及血清療法研究所)
大浦敏博 (東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野)
大和田操 (日本大学駿河台病院小児科)
加藤忠明 (国立成育医療センター)
住吉好雄 (神奈川県労働福祉協会)
立花克彦 (神奈川県立こども医療センター)
福士 勝 (札幌市保健福祉局健康衛生部)
松浦信夫 (北里大学医学部小児科)

般財源化後もその精度と有効性を保ちつつ展開するために全国規模の新生児マスキリーニング情報管理システムおよび情報管理拠点施設の基準等を研究し、情報管理システムの構築を目指す。2) 新生児マスキリーニングで発見された患児の主として思春期以降の実態を調査研究し、新生児マスキリーニングの真の効果を評価する。3) 高ガラクトース血症を伴う門脈下大静脈シャント等血管異常、成人型シトルリン血症など新生児マスキリーニング検査によって発見される対象外疾患、軽症クレチン症等への対応策を立て、診断・治療の標準化を目指す。4) 検査済み乾燥血液濾紙の倫理面に配慮した管理・有効利用法について研究し、血液濾紙バンクの設置を目指す。

研究目的

わが国の新生児マスキリーニング検査事業は、既に世界最高水準に到達している。今後、わが国は、マスキリーニング検査事業の効率的実施、新しいマスキリーニングの開発、神経芽腫マスキリーニングの疫学的・臨床的評価等によって小児マスキリーニングの高い水準を維持・向上して世界の小児マスキリーニングをリードしなければならない。そこで、本分担研究班では、平成13年度から15年度の3年間で次の研究を実施して小児保健行政に役立てる。1) 新生児マスキリーニング事業の一

研究方法及び結果

全国規模の新生児マスキリーニング情報管理システムおよび情報管理拠点施設の構築について調査検討した。全国規模の追跡調査を円滑化するために、1) 追跡調査機関は、国立成育医療センター研究所内に常設すること、2) 発見された患児の診断が確定されしだい小慢事業と連携することにより新生児マスキリーニングの追跡調査システムの構築は可能である。

新生児マスキリーニングで発見された患児の思

春期以降の実態調査を実施した。発見された大多数のPKUとクレチン症の患児は、思春期以降も正常に成長発達していた。しかし、血中フェニルアラニン8mg/dl以上のPKUでは脳MRIで軽微な異常がみられた。副腎過形成は、思春期前にすでに身長が低かった。ステロイドの初期大量投与が一因と考えられた。

新生児マススクリーニング検査で発見された検査対象外疾患の実態調査を実施した。ガラクトース高値の精査に必要な検査項目として血中ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸、UDPガラクトース濃度、ガラクトース代謝関連酵素活性、肝機能検査、総胆汁酸、血中アンモニア、血糖、尿糖、血中アミノ酸分析、ヘパプラスチンテスト、 α -フェトプロテインおよび腹部エコー検査が上げられた。

新生児マススクリーニング検査済み乾燥血液濾紙の倫理面に配慮した管理・有効利用法について調査検討した。検査済み乾燥血液濾紙の有効利用の許可を保護者から得るための説明・同意書の案について昨年度に引き続いて検討し、修正案を作成した。

考察及び結論

近年、マススクリーニング検査で発見された患児のプライバシー保護の理由で全国規模の追跡調査に協力が得られない自治体が増加している。マススクリーニング事業の一般財源化もこれに拍車をかけている。マススクリーニング検査を実施する以上は発見された患児にとっても追跡調査は不可欠である。特に、発見頻度が低いPKUなど先天性代謝異常は患児数が少なく、各自治体毎の追跡調査はあまり有用ではなく全国規模の調査が是非とも必要である。

そこで、追跡調査機関を国立成育医療センター研究所内に常設し、発見された患児の診断が確定されしだい小慢事業での医療費助成を申請し、その二次調査により全国追跡調査を実施するなど小慢事業との連携により新生児マススクリーニングで発見された患児の追跡調査システムの構築は可能であろう。

新生児マススクリーニングが開始されて25年が過ぎた。発見された患児の思春期以降には、治療中止、怠業、就学・就職、結婚、妊娠・出産、生命保険加入拒否、配偶者への影響など多くの問題がある。発見された患児の思春期以降の支援体制の構築が望まれる。また、副腎過形成患児は思春期以前から身長が低いことが明らかになった。マススクリーニング発見患児への副腎皮質ステロイド薬の初期大量投与が一因と考えられる。投与量の再検討が望まれる。

ガラクトース血症のマススクリーニング検査で心血管異常、シトリン欠損症など検査対象外疾患が発見される。ガラクトース高値が見出されたときの精査に必要な検査項目が明らかになった。精査のためのガイドラインの作成が望まれる。

新生児マススクリーニング検査済み乾燥血液濾紙は、精度保証、疫学研究、検査法の確立、見逃し例のチェック、個人の臨床医学研究、新しいマススクリーニング検査の有効性の確認などのための貴重な試料である。しかし、自治体によって異なるが、大部分の自治体では5年以内に廃棄している。今まで廃棄されていた臍帯と胎盤が臍帯血移植に有効利用されている例もある。採血時にインフォームドコンセントを得て検査済み乾燥血液濾紙を連結可能な匿名化状態で20年間、冷凍保存する倫理面に十分配慮した管理・有効利用法の確立が望まれる。

分担研究：マススクリーニングの効率的実施に関する研究

マススクリーニングで発見された先天性副腎皮質過形成症（CAH）の
治療方法に関する全国調査

研究要旨

CAHのスクリーニングは、1989年より全国で実施され、患児の早期発見に寄与している。しかし、現行の治療方法では低身長や肥満を来すことが多く、治療方法の再検討が求められている。今回、わが国でのCAH治療の実態を把握する目的で、全国の小児内分泌専門医78名に対しアンケート調査を行い、25施設から回答を得た。合計157名のCAH患者について治療の詳細を知り得たので、特に新生児～乳児期における治療方法と、その後の身長・肥満度との関連を検討した。CAH患児の平均身長SDSは、生後9ヶ月時に-1.25SDまで低下し、以後緩やかに上昇し、6歳時で-0.52SD、9歳時で-0.44SDであった。生後12ヶ月までの身長SDSは、維持量で治療を開始した群に比し、初期大量投与を行った群で有意に低値であった。生後12ヶ月までのヒドロコルチゾン平均投与量は、以後の年齢の平均身長SDSとは相関しなかった。肥満度20%以上の症例は、6歳頃から散見され、6歳以上の93名中の24%に相当した。乳児期の治療方法と肥満度とは関連を見いだせなかった。今回の検討で、初期大量投与が、CAH患児の身長を低下させる一因である可能性が示唆された。また、肥満を生じる原因を明らかにし、治療方法の改善に役立つ必要があると思われた。

研究協力者

立花克彦（神奈川県立こども医療センター）
朝倉由美（同上）
安達昌功（同上）

研究目的

先天性副腎皮質過形成症（CAH）の新生児マススクリーニングは、患児の早期発見・早期治療を可能にし、新生児期における死亡例の減少、あるいは性誤認の防止などに、多大な成果をあげている¹⁾。一方、患児の長期的な経過を観察し、マススクリーニングの長期的効果に関して検討することも、マススクリーニングの有用性を評価するためには非常に重要である。CAHでは、特に身長・体重や二次性徴に関する長期予後調査が数多く行われ、低身長^{2,3,4)}および肥満^{4,5)}が問題となることが指摘されている。

わが国では、マススクリーニング開始と同時に診断指針および治療指針が作成され、1999年に最新の改訂も行われている⁶⁾。しかし、臨床現場で、実際にどのような治療が行われているかという調査は少ない。さらに、多施設にまたがって、CAH患児の長期予後を検討したという報告もみあたらない。そこでわれわれは、わが国の小児内分泌専門医を対象としたアンケート調査を企画し、CAH治療方法の現状を調査することとした。また、患児の発育に関する調査を併せて行い、初期の治療方法との関連を検討した

研究方法

日本小児内分泌学会の評議員78名に対し、マススクリーニングで発見されたCAHの、スクリーニング値、初診時の臨床・検査所見、初期治療の詳細、維持治療の内容と身長・体重〔1歳までは3ヶ月ごと、以後、2、3、6、9、12、15、18歳〕をアンケートにて調査した。初期治療については、初期大量投与を行ったか否かに重点をおいて調査した。今回の検討では、ハイドロコルチゾン（HC）として15mg/日以上を、10日間以上投与した場合に、初期大量投与あり（L群）とし、最初から維持量で治療を開始した群をM群とした。

1. 身長SDS

平成12年度厚生労働省乳幼児身体発育調査報告書および同年度文部科学省学校保健統計調査報告書をもとに、各症例の各年齢での身長SDSを算出し、各年齢別の平均身長SDSを求めた。また、初期治療の内容（L群 v.s. M群）および生後1年間のHC平均投与量と、各年齢の平均身長SDSとの関連を検討した。

2. 肥満度

上記資料に基づいて、各症例の最終観察時の肥満度を算出した。身長SDSと同様に、初期治療の内容および生後1年間のHC平均投与量との関連を検討した。

結果は平均±SDで表し、統計学的検討は、身長SDS・肥満度の男女別および初期治療別の比較にはt検定を行った。また、身長SDS・肥満度と、生後1年間の平均HC