

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告

「法制化後の小児慢性特定疾患研究事業の登録・管理・情報提供に関する研究」

分担研究課題 新生児マススクリーニングで発見された症例の追跡調査に関する研究
新生児マススクリーニングで発見された症例の追跡調査を振り返って

研究分担者：原田正平（成育医療センター成育政策科学研究部）

研究要旨 新生児マススクリーニングで発見された症例の長期予後について検討することは、スクリーニング本来の目的である、発見された症例の健全育成が十分に達成されていることを確認する上で、きわめて重要なことである。国の公的費用によるスクリーニングの実施に対しての費用・便益の評価を行うためにも、長期追跡調査は必要である。

わが国では 1977 年から公的費用、即ち国の方針により新生児マススクリーニング（先天性代謝異常症 5 疾患）が開始され、更に 1979 年には先天性甲状腺機能低下症、1989 年には先天性副腎過形成症が追加されるなど、今日まで 30 年を超える歴史を歩んだことになる。スクリーニング開始と同時に、発見された症例に対する追跡調査が、厚生省（現・厚生労働省）心身障害研究の課題として、当時の東北大学多田啓也教授により開始された。その後 1983 年から母子愛育会総合母子保健センターの特殊ミルク事業の中に追跡調査が加えられるようになり、2003 年まで継続されてきた。しかし、最近の個人情報保護法・条例の制定をその一因として、これまでの追跡調査が次第に困難となり、長期追跡調査体制の再構築が今後の課題となっているが、これまでの追跡調査を振り返ってあらためてその必要性を再認識し、問題解決のための新たな方策を検討することが望まれる。

研究協力者
青木菊麿
母子愛育会総合母子保健センター
研究開発部長

A. 研究目的

新生児マススクリーニングで発見された症例の追跡調査を実施するためには、必要な情報を収集しなければならない。そこで、発見された症例が全国の何処の医療機関に受診しているのかについての情報を得るために、各地域のスクリーニング検査センターに情報提供をお願いすることにした。1980 年代当時は、まだ個人情報保護法は制

定されていなかったもので、特に問題なくスクリーニング陽性内容と受診している医療機関について毎年 1 回報告して頂くことになり、それに基づいて担当の医師に調査表を送付して記入を依頼した。医師からの診断結果を検査センターに戻し、検査センターでのスクリーニング陽性内容と対比して頂いた。このようにして、各地域の検査センターには追跡調査に対してのご理解を得ることが出来た。集積された情報に対しては医師の立場としての守秘義務を徹底してきたことは勿論であるが、発見された症例の追跡調査率はほぼ 100%であった。以下に、これまでの追跡調査の経緯を振り返り、得られた結果について述べる。

B. 研究方法と結果

1. スクリーニング対象疾患の発見頻度

スクリーニング開始当初は、たとえばわが国のフェニルケトン尿症(PKU)の発見頻度は、過去の調査や諸外国のデータから、およそ2万人に1人程度ではないかと推測されていた。1977年当時の出生数は175万であり、発見頻度を2万人に1人とすると、毎年およそ80人前後発見されることになる。しかしその予想とは裏腹に、発見されてくる症例は非常に少なく、スクリーニング開始翌年の1978年度は10例にとどまっております。予想よりかなり低いことが気になったりした。発見漏れはないのか、スクリーニングの技術は確かなのか、というようなことが密かに議論されたりした。スクリーニング開始から数年経過して、ようやくわが国の新生児スクリーニングは順調に発展し、PKU発見頻度はおよそ8万人に1人程度であることが納得出来たのも、追跡調査のお陰である。この数字は、スクリーニングで発見されて医療機関で確定診断された結果であり、わが国における正確なPKUの発見頻度である。スクリーニングの技術が正確であったことも確認され、わが国のこの制度が漸く軌道に乗ってきたのは各分野の方々のご努力によるものである。

その他の疾患の発見頻度も明らかになり、その中でも特に先天性甲状腺機能低下症は3千人に1人の割合で発見されている。

2. 就学状況の調査

1992年にスクリーニングで発見された症例の就学状況を調査したことがあったが、PKUは全員普通学級に通学していることが明らかになり、スクリーニングによる早期発見・早期治療開始の効果がすばらしいものであることを実感した。その他メープルシロップ尿症、ホモシチン尿症などでは特殊学級に通学している症例が存在し

ており、治療の一層の検討が求められた。

3. ヒスチジン血症のスクリーニング中止

当時のスクリーニングの項目に含まれていたヒスチジン血症はおよそ8000人に1人の割合で発見されたが、この病気は治療の必要がないということが次第に明らかになってきた。1988年の特殊ミルク情報誌16号にヒスチジン血症のスクリーニングは中止すべきであると報告したが、一旦国が決めたことを変更するのは、特に民間の立場としては実に大変であることを実感した。

一方で、スクリーニングで異常を指摘されたということが家族に大きな負担を与えることになり、特に遺伝性の病気であるということは家族にとって言うに言われぬ重荷になるので、ヒスチジン血症のスクリーニングは中止すべきであるという意見が採り上げられるようになった。ヒスチジン血症は治療の必要がないことが追跡調査からも確認され、またスクリーニングの結果が家族に大きな負担を与えてしまうという感情論理が取り上げられて、1992年に漸くスクリーニング項目から除外されることになった。

4. PKU食事療法の指針の改定

スクリーニングで発見された場合のPKUの食事療法に対する勧告治療指針は、1977年に決められていたが、15年後にPKUの知能指数と血中フェニルアラニン値の関係について追跡調査のデータを用いて検討したことがあった。当然のことではあったが、明らかに逆相関する結果が得られた。そのため血中フェニルアラニン値をもっと低くする必要があることから、PKU治療指針改定委員会が組織され、1995年に治療基準が改定された。それまでのものよりはかなり厳しい食事療法になったが、その後5年経過してから治療基準改定前後の治療成

績を比較してみた。最終的には知能指数による比較をしたかったが、十分なデータが得られなかったため、追跡調査のデータから血中フェニルアラニン値を用いて比較してみたところ、改訂後の値が有意に低下していたことが確認された。

スクリーニング開始当初はそれまで経験したことのない、言うなれば手探りの治療を行っていたが、次第に治療経験が積み重ねられ、PKUとともにメープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症などの治療成績も改善されてきた。PKUの治療期間はスクリーニング開始当初は6歳まででよいとされていたが、それが延長されて、現在は生涯治療の必要性が求められている。それに伴って追跡調査もますます長期に及ぶことになると考えられる。

5. その他の項目

高フェニルアラニン血症の中にフェニルアラニン水酸化酵素の補酵素であるピオプテリン (BH4) の欠乏による症例の存在が1980年前後から次第に明らかになり、スクリーニングで発見された症例の鑑別診断、治療に必要なBH4開発研究が進められた。最近ではBH4反応性高フェニルアラニン血症が新しい疾患単位として検討されている。その他、マターナルPKUの問題、メープルシロップ尿症の間欠型がスクリーニングで発見されにくいこと、ホモシスチン尿症に対するB6負荷試験法の検討など、スクリーニングで発見された症例の健全育成に必要な様々な問題点が絶えず発生しており、それらの問題解決に追跡調査が重要な役割を持つことが理解される。

6. 個人情報の問題

スクリーニング検査センターとの共同作業は順調であったが、1992年になって情報提供を辞退されたところが1カ所あった。

翌年には2カ所になり、徐々に増加して2003年には全国60%の検査センターから協力が得られなくなってしまったので、追跡調査をこの時点で断念することにした。協力できない理由は個人情報保護に基づくものであり、この年に個人情報保護法が全面施行されたためである。「個人情報の保護」と「公的な利益」は、ある意味で二律背反の関係にある。二つの問題の両立にどのように対応したらよいか、難題ではあるが、現実には両者を合わせてどこかに線を引く必要があると考えられる。その線引き自体がそれぞれの時代や社会情勢によって変化するものと思われる。

インフォームド・コンセント (IC) を得ることも追跡調査の重要な課題である。対象は未成年者であるから当然保護者のICが必要になるが、これらの問題が解決されるためには、更なる時間が必要になると考えられ、追跡調査にとっての今後の大きな課題である。

C. 考察と結論

このようにして追跡調査が次第に困難になってきたので、今後のことをふまえて追跡調査に長年協力して頂いてきた医師にアンケート調査を1999年をお願いしたことがあった。追跡調査の必要性は98%の医師に支持されており、大変に心強い思いをした。追跡調査を実施する施設についても様々なご意見が寄せられたが、国の事業として開始されたのであるから、国の施設で行うのが当然であるという意見が多かったように思う。母子愛育会で実施してきたこれまでの追跡調査は、厚労省の心身障害研究の中に加えて頂いて何とか継続してきたが、今後のことを考えると民間の団体である母子愛育会の追跡調査には限界を感じるようになってきた。

国立成育医療センターは平成14年に発

足した国立の施設であり、「健全な次世代を育成するための医療と研究の推進」を目標に掲げている。その研究所に小児慢性特定疾患事業が厚労省科学研究費(子ども家庭総合研究事業)による研究事業として発足し、その中に新生児マス・スクリーニングの項目も設置していただいた。これからの新たな追跡調査に向かって様々な立場から検討されているのが現状である。スクリーニングが開始されて30年経過すると、スクリーニングの目的そのものは変わりはないが、周囲の事情は様々に変化している。例えば、出生数はスクリーニング開始当初の175万から少子化が進行して現在は110万まで減少している。それに伴って追跡調査の内容も変わる。これまでの追跡調査では、全国レベルでまとまったデータは特殊ミルク情報誌に掲載して担当医に報告してきたが、あくまでもわが国全体のデータであり、個々の症例に対しての担当医へのフィードバックは「特殊ミルク情報」誌を通じての報告になってしまったが、不十分であったことを反省している。

新生児スクリーニングの開始とともに少子化が進行してきたような印象もあるが、それに伴って患者家族の意識も変化しており、治療に携わる医師へのフィードバックもより積極的に行うことが求められている。タンデムによる新しいスクリーニングの導入が検討されているが、これからは一層治療にかかわる医師を含めて多くの分野のスタッフが参加し、様々な問題に対応していくことが必要になるであろう。追跡調査の方法は、これらの変化に対応して内容を改善していくことが求められている。

2003年で母子愛育会での追跡調査は終了することとした。それまで集積されてきた愛育会での先天性甲状腺機能低下症と副腎過形成症も含めてのデータは、すべて成育医療センターに移行されつつあり、今後

の追跡調査に引き継がれていくことになる。

母子愛育会での追跡調査を中止することになって、あらためて30年近くに及んでご協力頂いた全国の医師、検査センターの担当者、栄養士、症例のご家族、その他の方々にこの場をお借りして厚く御礼申し上げたい。今後は成育医療センターでの追跡調査が順調に進行し、発見された方々が正しく治療されてスクリーニングの目的が十分に達成されていくことを心より願っている。

参考文献

1. 青木菊麿：スクリーニングで発見された先天代謝異常症の発見頻度と近親婚の疫学的研究．臨床遺伝研究 12：85-91、1990.
2. 青木菊麿：ヒスチジン血症の治療基準改訂について．小児医学 22：265-277、1989.
3. 青木菊麿：新生児マススクリーニングで発見された疾患の追跡調査．小児内科 23：1887-1891、1991.
4. 青木菊麿：スクリーニングで発見された先天代謝異常症の発見頻度と近親婚の疫学的研究．臨床遺伝研究 12：85-91、1990.
5. 青木菊麿：5疾患追跡調査報告．スクリーニングで発見された症例の就学状況の調査．特殊ミルク情報 No.24 25-31、1992.
6. 青木菊麿：厚生省心身障害研究班、現行マススクリーニングにより発見された患者の管理と長期予後に関する研究．長期予後に関する追跡調査に役割(3)、スクリーニングで発見された症例の就学状況に関する調査(平成3年度)
7. 青木菊麿：アミノ酸・ガラクトース代謝異常と追跡調査．日本小児科学会誌 105:1185-1190、2001.