

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本臨床 (2005.12) 63巻増刊12:104-108.

【遺伝子診療学 遺伝子診断の進歩と遺伝子治療の展望】 遺伝子診断 (genetic diagnosis)(遺伝学的検査genetic testing,遺伝子検査gene-based testing,核酸検査nucleic acid-based testing) 総論 検査時期による遺伝学的検査の分類と問題点 新生児スクリーニング検査

蒔田芳男

遺伝子医学

ー遺伝子診断の進歩と遺伝子治療の展望ー

4、検査時期による遺伝学的検査の分類と問題点

4) 新生児スクリーニング検査

Neonatal screening

旭川医科大学医学部小児科学講座 講師

蒔田 芳男

著者連絡先

〒078-8510

旭川市緑ヶ丘東2条1丁目1-1

Yoshio Makita, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics,

Asahikawa Medical College,

2-1-1-1, Midorigaoka-Higashi,

Asahikawa, 078-8510, Japan.

Tel 0166-68-2481

Fax 0166-68-2489

E-mail: makita5p@asahikawa-med.ac.jp

キーワード

新生児マス・スクリーニング、遺伝的差別、陽性反応-的中度、対費用便益、対費用効率

はじめに

今回の項目は、「検査時期による遺伝学的検査の分類と問題点」となっており、新生児期のスクリーニングがテーマとされている。しかしながら、正常新生児から幼児期における検査値変動のために、新生児期がスクリーニングの時期としてふさわしくない疾患も存在する。そのために、関連項目とのつながりを考えると新生児期のみというよりは、幼児期を含むものと解釈したい。現在のスクリーニング対象疾患や導入検討されている疾患は、「一度発症すると不可逆的变化を引き起こし、重度の障害を与える疾患」が選ばれている。そのため、生化学的には発症しているが、症状を呈する前という検査時期の設定である。言わば、発症前検査の意味合いも強くもつものと言える。

現在のところ、この時期のスクリーニングには、遺伝子診断は導入されておらず、全てが遺伝学的検査の範疇に入る。遺伝学的検査と遺伝子検査の違いについては、「遺伝学的検査の倫理的・法的・社会的問題」の項目で取り上げられているので参照されたい。

この総説では、古典的な「新生児マス・スクリーニング」対象疾患（先天代謝異常症 4 疾患と内分泌疾患 2 疾患）で明らかになった問題点を整理する。その上で、新たに導入の検討されている疾患、検査を取り上げ問題点の整理を行ってみたい。

1、スクリーニング検査とは

教科書的であるが「多人数の集団に対して、速やかで簡便な方法を用いて、まだ発見されていない疾患や欠陥もしくはその疑いのある者を、暫定的により分ける作業」をスクリーニングという。同様の言葉にマス・スクリーニングがあるが、この場合、全人口集団のように非常に多人数を対象とするスクリーニングをさす。

2、スクリーニング対象疾患の選定

「歴史的に、どのような疾患が対象疾患とされてきたのか？」を考えるためには、スクリーニングの導入が考慮される疾患が、どのようなチェック項目をクリアする必要があるのかを理解する必要がある。表 1 にスクリーニング検査にあたって配慮しなければならない事項を提示する¹⁾。現在の新生児マススクリーニング対象疾患を念頭におくと理解しやすい。新生児マス・スクリーニング検査の代名詞のように扱われる「ガスリー法」が導入され、スクリーニングが開始されたフェニルケトン尿症(PKU)を例に挙げてみよう。

PKU は、出生約 10 万人に一人の頻度の疾患で無治療では死亡の可能性があり、発症してから治療では重度の精神遅滞を残すことから項目 1 はクリアされる。項目 2 については、現状でも議論のあるところで、検査の機会を失う可能性があること²⁾についての判断が分かれる。本邦においても保護者の同意書が平成 11 年前後から導入されている。項目 3 については、ガスリー博士の開発した乾燥濾紙（ガスリーカード）での郵送と、細菌を用いるアミノ酸の半定量法であるガスリー法の開発によりクリアされた。項目 4 は、フェニルアラニン除去ミルクの供給が可能になった点でクリアされた。項目 5 は、スクリーニング

実施後の調査で平成 5 年に久繁らが報告しており十分な効果があがっている³⁾。項目 6 は、成人期以降については、十分な追跡調査が行われているとはいえないのが現状であろう。小児の慢性疾患の医療費補助事業である小児慢性特定疾患事業がこの平成 16 年に改正され、児童福祉法⁴⁾に基づく事業となり研究面の意味も強化された。追跡フォローアップとマターナル PKU の発生予防が重要となろう。項目 7 については、患児は、自己の遺伝情報を早く知ること、自分の健康を促進するという「便益」をうけているが、学資保険や生命保険への加入が拒否されていたというリスクを背負っていたことが最近明らかになった⁵⁾。項目 8 に関しては、乾燥濾紙血は、各都道府県および政令市の衛生研究所で保存されている。新生児マス・スクリーニングの実施に関する同意書は、その内容が統一されていない。そのため、検査使用後の濾紙血の使用については、都道府県ごとに事情が異なっていることに注意が必要である。全体としては、共通のフォーマットを用いて検体の利用を可能にする日本のバイオバンク設立には至っていない。マス・スクリーニングの優等生と考えられている疾患でも、批判される部分を残しているのが現状であることを理解いただきたい。

3、現状の対象疾患での問題点

現行の新生児マス・スクリーニングは、昭和 52 年に先天代謝異常症 5 疾患（PKU、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、ヒスチジン血症、ガラクトース血症）を対象とする検査費用を公的負担にすることで開始された（平成 4 年にヒスチジン血症は、対象疾患から除外された）。昭和 54 年にクレチン症（先天性甲状腺機能低下症）、昭和 63 年には先天性副腎過形成症が、対象疾患に追加され現在に至っている。現行の新生児マス・スクリーニング対象疾患での問題点を項目別に検討してみる。

a. スクリーニング方法の信頼性

ガラクトース血症で、問題が生じている。新生児期に敗血症を引き起こし死亡に至る I 型をスクリーニングすることが目的であるが、I 型の頻度は約 79 万人に一人と少ない。そのため、軽症の II 型、III 型のガラクトース血症や門脈走行異常やシトルリン血症 II 型（シトルリン欠損症）などが陽性者のほとんどを占めている⁶⁾。

b. 確立された対応法と信頼性のある効果

メープルシロップ尿症において不十分な結果が報告されている。この疾患は、急性期には、腹膜透析、交換輸血の治療がおこなわれ、寛解期には低分子鎖アミノ酸食で治療されている。しかしながら治療予後は、必ずしも良くなく、正常 IQ(80-120)を保持しているものは、全体の 47.6%に過ぎない⁷⁾。

c. 費用/便益、費用/効果

わが国の新生児マス・スクリーニング事業で、最も効果が明らかで効率的な検査とされているのは、クレチン症である。純便益 31 億円のうち 30 億円をしめる。対費用便益、対費用効率では、クレチン症がトップで、PKU、先天性副腎過形成症がプラスを示し、その他の疾患はマイナスである⁸⁾。

d. 参加した個人の情報管理、便益とリスク

私たちは、平成 14 年の日本小児科学会学術集会において、新生児マス・スクリーニング対象疾患患児らが生命保険加入時に置かれている現状を報告した。健常児と変わらない生活を送っているクレチン症と PKU 患児が、一律に簡易保険加入を拒否されていたのである⁵⁾。このことは、発症前の治療的介入の効果が高く、健常児と変わらない生活を手に入れることができても、遺伝学的検査に異常があるゆえに社会生活上の権利に制限が生じるという「遺伝的差別」が日本にも存在するという初めての指摘になった。この問題の提起は、様々な論議をよんだ。これをうけて、郵政事業庁簡易保険部は、平成 15 年 3 月にクレチン症、先天性副腎過形成症、PKU の 3 疾患について、ある一定の条件下での加入を認める通知を出した⁹⁾。問題を提起した者としては一定の前進と考えているが、加入拡大が認められた 3 疾患は、前述した対費用便益、対費用効率でプラスとなる疾患と奇しくも一致することになった。つまり、マス・スクリーニング対象疾患という同じグループの疾患でありながら、簡易保険加入に関して対応が異なるという事態を生じているのである。

4. 今後、公的負担によるスクリーニングの導入が予定されている疾患

a. ウィルソン病スクリーニング

ウィルソン病は、常染色体劣性遺伝性の先天性銅代謝異常症である。本症は、肝臓、大脳基底核、角膜、腎臓などに銅が過剰に蓄積することで発症する。本疾患の特徴は、発症年齢という時間軸と初発症状の種類²の 2 点において、極めて大きな多様性が存在する点である。そのため、初期診断が難しいことが多く、症状の進行により発見され、そのときには、臓器障害が不可逆的なことも多い。治療法の進歩は、本症のイメージを改善する方向にある、銅のキレート剤や内服垂鉛剤の投与は、早期発見・早期治療の可能性を示している。

ウィルソン病について問題点を検討してみる。項目 3 に関しては、ウィルソン病の発症率が出生 3.5 万人に一人と高頻度¹⁰⁾であり、パイロット調査は、三歳児を対象に行われ、そこから得られた値¹¹⁾ (約 10 万検体に 4 例、約 9 万検体に 3 例) と違いがなく、陽性反応的中度は高い。このことは、セルロプラスミン測定によるスクリーニングが効果的であることを示している。項目 4 に関しては、D-ペニシラミン、塩酸トリエンチンなどの銅キレート剤や銅吸収阻害剤の垂鉛製剤が有効であることが確定している。項目 5 に関しては、厚生省 (現厚生労働省) の研究班で証明されている¹²⁾。以上の点を満たしており、かなり実用性が高いと考えられる。項目 7 に関しては、現行の新生児マス・スクリーニング対象疾患の患児が置かれている状況が再現されるであろうことは避けられない。

b. 有機酸代謝異常症、脂肪酸酸化異常症、アミノ酸代謝異常症

これらの疾患群は、タンデムマス (質量分析計を 2 つ直列に連結した分析装置) でシルカルニチンとアミノ酸の分析が可能である。現在行われている 3 種類のアミノ酸代謝異

常症のほかに、尿素サイクル異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症など 20 数種類の疾患のスクリーニングが可能である。すでにアメリカ、ヨーロッパでは実用化されている。

しかしながら、スクリーニング可能疾患の数を増やすことが、新しい検査法の導入の目的ではないことに注意が必要である。白人においては、PKU の発生頻度が 1 万人に一人であるが、PKU に匹敵する頻度で中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症(MCAD)が存在する。この疾患は、発症前の管理によって、症状の軽症化が可能な疾患である。そのため MCAD の発見のためにタンデムマスが導入されているといっても過言ではない。この MCAD は、乳幼児突然死症候群の原因として注目された時期もあり、早期スクリーニングが検討されてきた。ところが、日本でのパイロットスタディの結果は、スクリーニングで検出される疾患の構造が、欧米と全く異なるものであることが示された¹⁵⁾。

以上のパイロットスタディの結果から問題点を考えてみたい。MCAD 発見のために導入された欧米での状況に対して、日本では MCAD が極端に少ない。このことは、メインの疾患がなく、頻度の少ない稀な疾患の集合体としてスクリーニングを行うことになる。そのため、検出される疾患の中には項目 4 について不明な点が多い疾患も含まれることになる。つまり、治療介入の効果や方法が統一されていない疾患も含まれることになる。

スクリーニング陽性者数と疾患の発生頻度の比較によると、有機酸血症の代表的な疾患であるメチルマロン酸血症やプロピオン酸血症では、症候性患者数の 10~20 倍の無症候性もしくは発症前の患者をスクリーニング陽性としている可能性が指摘されている¹³⁾。スクリーニング陽性者と発症者の解離は、陽性反応-的中度が極めて低いことを示しており、現在行われている新生児マス・スクリーニング対象疾患と大きな差がある点である。症候性患者のために、スクリーニング陽性でも発症しない無症候性患者にも、現状の古典的マス・スクリーニング陽性患児が置かれている状況が再現されるであろう。陽性反応-的中度の程度にもよるが、少数の症候性患者には便益があるが、多数の無症候性患者にはメリットがないという私たちが予想していなかった現実が存在する¹⁴⁾。この点についての社会的コンセンサスは形成されているとはいえない。

c. 新生児聴覚スクリーニング

聴覚障害は、言語発達遅滞として気づかれることから発見されるために、療育の開始が遅れることが指摘されてきた。母子手帳においても、聴覚について保護者の観察を促す記載が多いが、簡便で確実な診断法がないため成果があがったとはいえない。そのため、平成 2 年の秋から 3 歳児検診での聴覚、視覚のスクリーニングが開始されるようになった。日常生活での聴性行動について、問診表によるアンケートが行われるようになっている。しかしながら、難聴の指摘時期として 3 歳では遅く、言語獲得の面からも早期のスクリーニングが望まれていた。この問題を解決したのが、新生児聴覚スクリーニングを目的として 1990 年代に欧米で開発された耳音響放射 (OAE:oto acoustic emission) や聴性脳幹反応

(ABR:auditory brainstem response) に自動解析機能を持たせた簡易聴覚検査機器である。この早期介入の効果が報告されたのは、生後 6 ヶ月を前後での介入での認知力、語彙数を比較したコロラドでの検討である¹⁵⁾。この報告は、早期介入の有効性を明らかにし、2000年の「聴覚障害の早期発見と援助に関する原則とガイドライン」に結びついている¹⁶⁾。

日本での導入の問題点は、どのポイントであったのだろうか？アメリカでのガイドラインが提示された年に、日本でも「新生児聴覚検査事業実施要綱」¹⁷⁾が決定され、都道府県と政令指定都市で「新生児に対する聴覚検査について、マス・スクリーニングに適した実施方法、実施体制等を検討する」という目的で「当面は、試行的に実施する」ものとして開始された。平成 13 年度に事業を開始した都道府県が秋田県、栃木県、神奈川県及び岡山県の 4 県とされている。各地域での実施方法や実施体制が未確定のうちに、全出生時の 1/3 が私費で検査を受けているという事実がある¹⁸⁾。すなわち項目 4 が満たされないうちに開始され、現場が混乱していることを示している。要精検となった場合の体制や早期療育の体制など、各地で対応が異なり混乱している状況が親の言葉としてインターネット上多く見られる¹⁹⁾。

おわりに

発症してからでは間に合わない疾患を救う目的で、現行の新生児マス・スクリーニング対象疾患が選定され行われてきた。そして、新しい疾患を追加して、患児の生活のクオリティを上げようと、多くのスクリーニングが検討されパイロット調査が組まれている。現在の応用上の問題点は、現行の新生児マス・スクリーニングが内在している問題点と大きな違いがなく、新規対象疾患も既存疾患も問題点の解決が迫られている時期であることをご理解いただけたと思う。特に、スクリーニングによる効果の高い疾患における、遺伝学的検査に異常があるゆえに社会生活上の権利に制限が生じる「遺伝的差別」の問題に関しては、疾患を予防できることによる利益と権利の制限の視点から検討が必要であろう⁵⁾。

また、新しい問題として、スクリーニング陽性者が必ずしも発症しない疾患の登場がある。ある疾患を発症する患児の救済のために、発症しない無症候性のスクリーニング陽性者が巻き込まれる問題である。対費用便益、対費用効率とともに陽性反応-的中度の問題も考慮に入れる必要がある¹⁴⁾。

このように、新生児のマス・スクリーニングは、「一度発症すると不可逆的变化を引き起こし、重度の障害を与える疾患」という重い疾患を対象にしている。しかしながら患児が置かれている状況もしくはこれから置かれるであろう状況は、これから導入されるであろう「疾患の易罹病性検査」で生じる問題点を先取りしているという事実を忘れてはならない。

引用文献

- 1) 松田一郎 今後のスクリーニングの課題ー生命倫理の立場からー：小児科 45：1833-1838(2004)
- 2) WHO Human Genetic Program：proposed international guidelines on ethical issues in medical genetics and genetic service. 1998. (日本語訳は、日本人類遺伝学会ホームページ <http://ishg.jp/>)
- 3) 久繁哲徳ほか：フェニルケトン尿症マススクリーニング費用ー便益分析. 平成5年度厚生省心身障害研究「マス・スクリーニングシステムの評価方法に関する研究」(主任研究者 黒田泰弘) 研究報告書 pp71-74.
- 4) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局長：新たな小児慢性特定疾患対策の確立について 雇児発第 0221001 号 平成 17 年 2 月 21 日
- 5) 蒔田芳男、羽田 明 生命保険加入における遺伝情報の扱いに関する現状と問題点：日本マス・スクリーニング学会誌 14：17-23(2004)
- 6) 佐倉伸夫ほか：門脈大循環シャントと高ガラクトース血症 小児内科：36：1899-1905.
- 7) 青木菊麿、木野加代子 長期予後における追跡調査の役割 (2) メープルシロップ尿症の現状について. 平成2年度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」研究報告書 pp10-12,1990.
- 8) 久繁哲徳 マス・スクリーニングシステムのテクノロジー・アセスメントに関する研究 平成5年度厚生省心身障害研究「マス・スクリーニングシステムの評価方法に関する研究」(主任研究者 黒田泰弘) 研究報告書 pp63-67.
- 9) 郵政事業庁簡易保険部 簡易保険契約の加入の機会拡大について 平成 15 年 3 月 25 日
- 10) 青木継稔ほか：Wilson 病の全国追跡調査成績. 小児内科 23:1893-1898(1991)
- 11) 青木継稔：新生児・乳幼児における新しいマス・スクリーニング対象疾患について. 日本小児科学会雑誌 105：1202-1206(2002)

- 12) 藤岡芳実ほか：Wilson 病スクリーニングの費用分析. 平成 7 年度厚生省心身障害研究「新しいスクリーニングのあり方に関する研究」(主任研究者 青木継稔) 研究報告書 pp110-112(1996)
- 13) 重松陽介、畑 郁江：タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニング—有機酸脂肪酸代謝異常症を中心に— 特殊ミルク情報 39:20:23(2003)
- 14) Cunningham G：The science and politics of screening of newborns. N Eng J Med 346:1084-1085(2002)
- 15) Yoshinaga-Itano C et al.: Language of early- and later-identified children with hearing loss. Pediatrics 102:1161-1171,1998
- 16) Joint Committee on Infant Hearing：Year 2000 Position Statement. Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs.
- 17) 厚生省児童家庭局長 新生児聴覚検査事業実施要綱 平成 12 年 10 月 20 日通知
- 18) 多田 裕 新生児聴覚スクリーニング 小児科 45：1918-1922(2004)
- 19) 新生児聴覚スクリーニング支援ネットワーク
http://www.geocities.jp/unhs_simpo/index.html

表1 スクリーニング実施にあたって配慮すべき事項

1. スクリーニング計画に対して所属の倫理委員会承認を得ている。
2. 本人及び家族の承諾書がある。
3. スクリーニング手法に信頼性があり、安全で安価である。
4. 確実な対応法があり、これまでに信頼性のある成果が証明されている。
5. 費用/便益、費用/効果の算出が確立している。
6. 追跡調査をスクリーニングの評価を行う管理機関の存在
7. 参加した個人の情報管理、便益とリスク
8. 使用後のサンプルの取り扱い。