

先天性代謝異常症等・神経芽細胞腫追跡調査について

安部真理子 山脇徳美

平成 11 年に先天性代謝異常症等検査事業の円滑な推進と早期発見・早期治療の促進及び追跡調査システム等の強化を図るため対策協議会が設置され、平成 16 年度に「先天性代謝異常症等検査対策部会」に改名した。平成 18 年度現在、先天性代謝異常症等の追跡調査対象者は 98 名である。そのうち、81 名は通院を確認できたが、17 名については他県転院、未受診、調査用紙未回収のため状況の確認はできなかった。また、平成 16 年度で休止となった神経芽細胞腫の追跡調査対象者は 36 名で、完治、寛解、追跡終了が 12 名、経過観察 21 名、県外転出 2 名、不明 1 名であった。

1. はじめに

秋田県では平成 11 年に先天性代謝異常症等検査・神経芽細胞腫検査対策協議会が発足し、平成 16 年度に「先天性代謝異常症等検査対策部会」に改名した。部会構成委員は秋田大学医学部教授、県医師会、関係医療機関の産婦人科医、小児科医、保健所長、当センター所長で、事務局は県の福祉保健部と当センター担当職員である。本部会では、各機関の役割等について明確にした要綱¹⁾を作成した。その中の追跡調査の実施については対象者の保護者又は治療にあたる医療機関や保健所の協力を得て当センターが毎年追跡調査票を作成し、対象者の状況を把握して管理保存することとしている。今回は平成 16 年度までに確認された先天性代謝異常症と神経芽細胞腫の追跡調査結果について報告する。

2. 方法

2.1 対象

昭和 52 年から平成 16 年度までに患児と確認された先天性代謝異常症追跡対象者 98 名、昭和 59 年から平成 16 年度までに患児と確認された神経芽細胞腫追跡対象者 36 名について追跡調査を実施した。

2.2 方法

先天性代謝異常症追跡対象者については当センターが各精密医療機関に前記要綱に従った追跡調査用紙を送付して回収後集計した。神経芽細胞腫追跡対象者についても前記要綱に従った調査用紙に記載の事柄について管轄保健所の保健師による聞き取り調査を実施して、回収後当センターで集計した。

3. 結果

秋田県における先天性代謝異常症等・神経芽細胞腫検査体制の変遷は表 1 のとおりである。先天性代謝異常症の検査は昭和 53 年 1 月から開始された。県北、中央地区の検査は当センター（旧衛生科学研究所）で担当し県南地区は由利組合総合病院が担当した。昭和 54 年から先天性代謝異常症の検査に加え、クレチン症検査が開始されたが検査に RI（ラジオイムノアッセイ）を使用するため外部検査機関に検査を委託していた（外注）。平成元年にはさらに検査項目が増え先天性副腎過形成症の検査が加わった。先に外注していたクレチン症の検査方法が RI を使用しない ELISA 法（酵素免疫測定法）となったことから、クレチン症、先天性副腎過形成症の 2 項目は秋田大学医学部付属病院（以下秋田大学とする）に検査を委託することになった。そして、平成 9 年には県南地区の検査を担当していた由利組合総合病院での検査を廃止し、当センターにおいて全県の先天性代謝異常症の検査を実施した。そして平成 16 年 8 月からは大学に委託していたクレチン症と先天性副腎過形成症の 2 疾患の検査もできるように機器を整備し、先天性代謝異常症等 6 疾患すべてを当センターで実施することになった。

一方、昭和 60 年 1 月からは神経芽細胞腫検査が開始されたが、18 年間続いたこの事業は平成 15 年 9 月末には厚生労働省の通達により休止となった。先天性代謝異常症の追跡調査は毎年当センターが前年度に患者となった対象者を含めて過去の追跡対象者に対して精密医療機関を通じて受診状況や検査結果、治療内容、発育状況等の調査を実施している。回収した追跡調査票をもとにして年に 1 回開かれる前記対策部会に資料とし

て提出する。会議では、対象者についての受診状況等について話し合われる。平成 18 年度の先天性代謝異常症等の追跡対象者は 98 名であった。98 名についての年度別・疾患別対象者の内訳を表 2 に示した。クレチン症・先天性副腎過形成症の検査に ELISA 法が導入された平成元年度以降、発見患者の増加が認められた。また、年間患者はほぼ一桁台であったが、平成 14 年度は 18 名、平成 15 年度は 11 名、平成 16 年度は 24 名であった。疾患別に対象者をみると一過性の疾患を含めたクレチン症関連対象者は 98 名中 76 名（77.6%）と多く、高フェニールアラニン血症を含めたフェニールケトン尿症関連対象者は 12 名（12.2%）先天性副腎過形成症 5 名（5.1%）メチオニン血症、及び関連対象者が 4 名（4.1%）、ホモシスチン尿症 1 名（1.0%）であった。

先天性代謝異常症の追跡調査結果を表 3 に示した。通院を確認できた対象者は 81 名（82.7%）で、定期的に受診していることが確認された。また、不明の 17 名については調査用紙の未回収が 9 名、未受診が 5 名、他県に転院が 3 名であった。表 4 に通院の確認できた 81 名について疾患別受診状況を示した。疾患頻度の高いクレチン症患者も含めて、一過性の疾患においても定期的な通院が確認できた。

一方、神経芽細胞腫患者の追跡調査は対象者の居住地である管轄保健所が担当し、当センターで作成した調査票に従って、対象者宅に直接電話等で聞き取り調査をして回答結果を当センターに送付していただいている。表 5 に保健所別対象者数を示した。秋田中央保健所管轄が 25 名（69%）と最も多く、大仙保健所、横手保健所が 3 名（8.3%）であった。

次に発見時の月齢を表 6 に示した。7 ヶ月時が 16 名（44.4%）と多く、6 ヶ月時、8 ヶ月時で 7 名（19.4%）、9 ヶ月時、10 ヶ月時で 3 名（8.3%）の患者が発見されていた。神経芽細胞腫の追跡調査結果を表 7 に示した。完治、寛解は 7 名（19.4%）、追跡終了は 5 名（13.4%）、経過観察は 21 名（58.3%）、県外転出 2 名（5.6%）、不明が 1 名（2.8%）であった。不明の 1 名については経過観察中であり保護者と連絡をとったがその後の返事がなかったため詳細が不明ということであった

4. 考察

先天性代謝異常症等・神経芽細胞腫の追跡調査を実施している自治体は全国でも少ないが、秋田県では先天性代謝異常症分野を専門としている医師が秋田大学に在籍していることもあり、県医師会、保健所長の協力のもとで先天性代謝異常症等検査対策部会が存続している。スクリーニング事業が開始された当初からのデーターを保有し、且つ追跡調査対象患者の通院状況等を詳細に把握している自治体は多くはないのが現状である。先天性代謝異常症等患者については生涯にわたり治療等を続けていかなければならない疾患であるため検査して終了ではなく、その後の受診状況を把握しておくことでフォローアップに繋がる²⁾。一生涯続けなければならない薬の服用や食事制限は非常に大変で食事や投薬を休止したことで症状が悪化した例や³⁾、マターナル PKU（フェニールケトン尿症）の知識がないまま、出産したために生まれた子供に PKU が確認された例、母親に対して知識獲得後に投薬、食事制限したことにより正常な第二子が出産された例⁴⁾など長期的なフォローの必要性がこのような事例から明らかになっている。

平成 16 年度までの追跡調査対象者はスクリーニングが開始されてしばらくは年間一桁台であったが、比較的発生頻度の高いクレチン症の検査を開始してからは年間対象者数も増えてきた⁵⁾。特に、平成 16 年度の対象者は 24 名と全国と比較して非常に多い数になっている⁶⁾。疾患の内訳は表 2 にも示したが、クレチン症関連対象者は 21 名であった。このことは、検査方法によって拾い出された数も多いことも要因ではあるが、この年の精密検査人数は表には示していないが 30 名で、他の年度より多い数というわけではなかった。ちなみに平成 13 年度の精密検査人数 54 名に対し患者数は 8 名、平成 14 年度の精密検査人数 46 名に対し患者数は 14 名であることから精密検査人数に比例した患者数ではないことがわかる。前述の対策部会でもこの事が論議されたが、平成 16 年度に極だつて多い患者数となった原因はわかっていない。

追跡対象者の通院状況は上記結果で記載したとおりであるが、他県に転院した対象者についての追跡調査は難しいものの調査票の未回収が 9 名もあった要因としては担当医師宛に調査票を送

付したが、退職や転勤等の理由により引き継ぎなどに問題があった事が考えられる。次年度からは退職、転勤等の事情を当センターで把握してから調査票を送付し、未回収がないように努めたいと考える。また、未受診対象者については、医療機関から電話等で状況等の確認をしていただくことも必要と考えられる。

一方、神経芽細胞腫においてはその患児発見のためのスクリーニング検査では治療せずとも自然治癒できる患者をも見つけ出していたのではないかという国の見解から現在は休止されているが⁷⁾、一部の自治体では継続して実施しているところもある⁸⁾。この検査によって早期に発見され普通の生活ができていた患者がいることも事実である。追跡対象患者は何歳まで追跡調査を実施するのか各保健所からの質問が当センターにあった。調査していただいた調査票の内容をみると非常に詳細に患者の状況が記載されている。調査に快く応じてくれる保護者も多い中、いつまでこの調査が続けられるのかとの意見もあった。これを受けて当部会では追跡調査の上限年齢を20歳としたらどうかという意見がだされた。

「不幸な子どもを生まないように」をスローガンに始められた国の事業を、本来は追跡調査も含めて国レベルでおこなわなければならない。近年この新生児マススクリーニング検査が他の検診検査と同様に民間検査機関に委託している自治体が多い。少子高齢化が叫ばれている中、きめ細かな対応ができ、且つ一人でも多くの患児を見つけ出してフォローアップしていく体制が必要であり、秋田県がその先駆けとなしてほしいと考える。

5. まとめ

1. 平成16年度までに確認された追跡調査対象者のうち先天性代謝異常症対象者が98名、神経芽細胞腫対象者が36名であった。
2. クレチン症の検査を始めてから対象者数が増加した。
3. 平成16年度の先天性代謝異常症対象者は24名で全国と比較して非常に多かった。
4. 先天性代謝異常症追跡対象者98名のうち81名(82.7%)の通院が確認できた。
5. 長期治療が必要な患者の受診状況は良好であった。

6. 神経芽細胞腫追跡対象者のうち12名は完治寛解、追跡終了者であったが、21名は現在も経過観察中であった。

参考文献

- 1) 秋田県先天性代謝異常等検査実施要綱:秋田県健康福祉部保健衛生課,平成11年4月
- 2) 武田康久:日本における新生児マス・スクリーニング体制について—関係機関の相互連携システムとフォローアップ体制の在り方—,日本マススクリーニング学会誌,Vol.10,No.1,2000,19-29
- 3) 青木菊磨,大和田操,北川照男:新生児マス・スクリーニングで発見されたフェニルケトン尿症の長期追跡の意義,日本マススクリーニング学会誌,Vol.17,No.1,2007,11-17
- 4) 大浦敏博ら:未治療の高フェニルアラニン血症女性より出生した母性フェニルケトン尿症(マターナルPKU)の一例,日本マススクリーニング学会誌,Vol.9,No.1,1999,57-61
- 5) 猪俣弘明,青木菊磨:クレチン症マススクリーニングの全国追跡調査成績(1994~1999年度),日本マススクリーニング学誌,Vol.13,No.3,2003,27-32,
- 6) 特殊ミルク事務局,先天性代謝異常症等検査実施状況(平成16年度),No.41,2005,72
- 7) 檜山英三他:生後6ヶ月神経芽細胞腫マススクリーニングの成果からの神経芽腫診療への提言,日本マススクリーニング学会誌,Vol.1, No.3,2006,49-55
- 8) 花井潤師他:神経芽細胞腫スクリーニングの研究的実施の可能性に関するアンケート調査集計結果,日本マススクリーニング学会誌, Vol.16,No.3,2006,53-56

表1. 検査体制の変遷

年度	S53	S54～	S60～	H1～	H9～	H15	H16～現在
	●先天性代謝異常症事業開始 県北・中央：衛生科学研究所 県南：由利組合総合病院 ●クレチン症スクリーニング検査開始 (RIA 法のため外注) ○神経芽細胞腫検査開始 ●先天性副腎過形成症スクリーニング検査開始 (大学病院にて2項目検査) ●全県の検査を当所で実施 ○神経芽細胞腫検査事業の休止 ●全項目検査を当所で実施						

表2. 先天性代謝異常症 年度別・疾患別対象者内訳

疾患名 年度	フェニルケトン尿症, 及び関連疾患	メチオニン血症 及び関連疾患	ホモシチン尿症	クレチン症, 及び関連疾患	先天性副腎過形成症	計
S53						0
S54						0
S55						0
S56						0
S57	2					2
S58						0
S59						0
S60	1					1
S61						0
S62						0
S63				1		1
H1				1		1
H2	1			1		2
H3	1			1		2
H4				1		1
H5			1	1		2
H6						0
H7						0
H8				1		1
H9					1	1
H10	1			6		7
H11				8	1	9
H12	1	1		5		7
H13				8		8
H14	1	1		15	1	18
H15	4	1		5	1	11
H16		1		21	1	23
計	12(12.2%)	4(4.1%)	1(1.0%)	76(77.6%)	5(5.1%)	98

表3. 先天性代謝異常症 追跡調査結果

	通院中	※不明	合計
対象者数（人）	81	17	98
%	82.7	17.3	100.0

※調査票未回収：9名
未受診：5名
他県に転院：3名

表4. 先天性代謝異常症 疾患別受診状況

疾患名	対象者数（人）
クレチン症	55
一過性甲状腺機能低下症	6
一過性高 TSH 血症	1
フェニルケトン尿症	4
高フェニルアラニン血症	6
先天性副腎過形成症	5
ホモシスチン尿症	1
メチオニン血症	1
経過観察	2
計	81

表5. 神経芽細胞腫 保健所別対象者数

保健所名	対象者数（人）
大 館	1
北 秋 田	2
能 代	1
秋田中央	25
由利本荘	1
大 仙	3
横 手	3
湯 沢	0
計	36

表6. 神経芽細胞腫 発見時月例

月 齢	対象者数（人）
6	7
7	16
8	7
9	3
10	3
計	36

表7. 神経芽細胞腫 追跡調査結果

内 訳	完治, 寛解	※追跡終了	経過観察	県外転出	不明	計
対象者数（人）	7	5	21	2	1	36

※経過観察終了につき追跡も終了