

先天代謝異常に関する研究班のまとめ

分担研究者	和田義郎		
研究協力者	青木菊麿	荒島真一郎	一色玄
	大浦敏明	折居忠夫	川村正彦
	北川照男	黒田泰弘	五味淵政人
	清水國樹	住吉好雄	武貞昌志
	多田啓也	成瀬浩	松田一郎
	芳野信		(アイウエオ順)

(1) 研究の必要性和目的

新生児を対象として特定5疾患（フェニルケトン尿症，メープルシロップ尿症，ホモシチン尿症，ヒスチジン血症，ガラクトース血症）の患児であるか否かをスクリーニングする検査法（以下新生児マススクリーニング）が検査料公費負担の下に実施されて既に8年を経過した。

（注：上記の先天代謝異常に遅れて実施された先天性甲状腺機能低下症のスクリーニングについてはクレチン症に関する研究班報告を参照のこと）

アメリカ合衆国，カナダ，イギリス，西ドイツなどこの方面での先進諸国が1960年代初頭から取組んでいたことを思えば立遅れの感は否めないが，一旦実施されるや厚生省・地方自治体・日本母性保護医協会・各専門医療機関・諸検査機関・各家庭など官民一体となった協力と日夜に亘る努力の結果として比較的短期間の内に多大の成果を挙げるに至ったものである。

本邦における新生児マススクリーニングの特徴の1つとして，全国の生産児の約98%にも達する検査件数の多さを挙げる事が出来る。このスクリーニングテストを受けることに関しては何等の法的義務はなく家族の希望によって初めて実施されるシステムによっているにも不拘，これ程高い受検率を挙げ得たことは実際問題として特筆されるべき事柄であり関係者各位の御尽力に深甚の敬意を表するものである。

昭和59年度の新生児マススクリーニングの具体的成果については各研究者による報告内容を参照して頂きたいが全般的に順調に行われ，例年とほぼ等しい数の患児を発症前に診断することが出来た。おそらく昭和58年度以前に見出された患児群と同様に知能障害を免れて正常に発育するであろうと期待されている。

しかし，昨年度の研究報告書の冒頭にも記したように新生児マススクリーニングが実施されてから，それまでには予想出来なかった新しい問題が起ってきたことも明らかで，それらの問題点を追究し具体的な対応策を検討すること，また一方では今後実施されるべき新しいスクリーニング種目およびその方法の開発に関する研究を続けていくことの2つは車の両輪の関係にも似て不可欠の使命と言うべきであろう。

国民の健全な社会生活の基盤としての小児保健の重要性，疾病の発症予防の持つ意義を正し

く啓蒙し、これらの患児が不当に差別されることなく受け入れられるような社会作りを助けることを目的として今後の研究を進めていく予定である。

(2) 研究班の組織

この研究を継続、発展させるために昭和58年度に引続いて以下の如く研究者を委嘱し、グループの編成を行った（以下敬称略）。

- ① 先天代謝異常に関する研究 分担研究者 和田義郎
- (A) 新生児マススクリーニングの体制に関する研究
- 成瀬 浩 (国立神経センター)
五味淵政人 (五味淵産婦人科医院)
川村正彦 (名城病院・児)
- (B) 新生児マススクリーニングによって発見された先天代謝異常患児の治療に関する研究
- 北川照男 (日大・児)
青木菊麿 (母子愛育会総合母子保健センター・児)
荒島真一郎 (北大・児)
武貞昌志 (大阪小児保健センター・精)
- (C) 比較的年長の先天代謝異常患者の追跡調査に関する研究
- 大浦敏明 (大阪更生療育センター・所長)
住吉好雄 (横浜市愛児センター・所長)
芳野 信 (久留米大・児)
清水國樹 (愛知県衛生部)
- (D) ビオプテリン代謝異常の診断と治療に関する研究
- 多田啓也 (東北大・児)
- (E) 先天代謝異常の新しい検査法の開発
- 和田義郎 (名市大・児)
折居忠夫 (岐大・児)
一色 玄 (阪市大・児)
- (F) 先天代謝異常の診断基準設定に関する研究
- 松田一郎 (熊大・児)
黒田泰弘 (徳大・児)

(3) 研究結果

(A) 新生児マススクリーニングの体制に関する研究グループ

昭和59年度の重要検討課題の1つに新生児マススクリーニングにおける精度管理(成瀬)をとり上げている。本来は患児として検出されるべきものが技術的な問題のために見逃されることがあるとすれば、そのことが直ちに患児の心身障害と結びつく可能性があり、家族に大きな不安を与えるし社会的にもマイナスとなる。見逃しを防ぐためには全国の各スクリーニングセンターの技術水準を一定に保ち、且つ現実に見逃しが起っていないかどうかをチェックする必要がある。本邦では日本公衆衛生協会と国立武蔵療養所神経センターが協力し、外部標準検体による精度管理が行われているが、近年各センターにおける検査の精度は著しく向上し、昭和59年3月から8月までの間は遂に見逃し件数が0となった。また昭和52年11月にこの制度が発足して以来、精度管理テストの上で見逃し0を続けている検査センターが全国に7ヶ所あることも併せて報告された。反面、見逃し率の高い施設については技術水準のみならず勤務体制などの問題から根本的に再検討すべきではないかと指摘している。また、技術者の交替によって技術水準が低下する恐れのあることから、毎年新しくこの業務につく技術者を集めて正しい技術指導を行う必要のあることが論ぜられた。

スクリーニング結果の判定を検査員の主観的な判定のみに留めず、記録を保存するなど客観性を増すことを考え、アメリカファンダメンタル社と共同で開発したプレートリーダー(プリンター付き)の導入を検討中である。

新生児の採血に関する調査(五味淵)の報告によれば、一般に採血不備検体は約0.7%存在し、その主な原因は、(1)検体の取扱いが不備であること、(2)採血時期が早過ぎること、(3)新生児の哺乳量不足などである。諸外国での採血時期は各々の国の実情によって行われているのでばらつきが大きく共通項を抽出することが出来なかった。採血者に関する調査では諸外国では1/3が看護婦と答えているが日本では法的規制があるのでこれを踏まえて医師が行うべきである。採血用の濾紙について調査したところではアメリカ・ヨーロッパ諸国の記載事項が日本のものより遥かに詳しいことが判明した。

再採血に関する問題(川村)では再採血通知を受取った時の家族の不安が予想以上に大きいので余分な怖れをとり除くために初回検査の結果によって三段階位に分けた「家族のための説明」を作る必要があるとしている。またこれとは別に再採血時の回収率が低く、未回収率が5%にも達する検査センターが全国で22%にも達することは患児の見逃しに繋る怖れがあり憂慮に耐えないと警鐘を鳴らしている。

(B) 新生児マススクリーニングによって発見された先天代謝異常患児の治療に関する研究グループ

新生児マススクリーニングによって発見された患児の治療に関する研究グループの中で、メープルシロップ尿症(北川)については、新たに発見された2症例について、ともに里帰り分

娩であったが病院間の連絡は円滑に行われたこと、母乳栄養と人工乳栄養とでは血清の側鎖アミノ酸値が大きく変動すること、Km値の異常など酵素の構造上の異常を示唆する結果を得たことなどが報告され、改めてMSUDの軽症例についての管理基準があいまいであることが指摘された。このことの原因として症例数が少なく諸条件に対する患児例の反応が一律でないことが管理基準設定のための支障となっていると考えられるので、今後1例ずつ十分な調査を行うことが是非とも必要であろう。

マススクリーニングによって発見された患児の追跡調査の現状（青木）についてはスクリーニングセンターからの報告の集計と専門医療機関からの報告を対比しているが、それによれば昭和59年度にスクリーニングセンターで陽性とされた症例は合計して167例であるが、精密検査で病名が確定したものはフェニルケトン尿症9、高フェニルアラニン血症4、悪性高フェニルアラニン血症1、一過性高フェニルアラニン血症6、ホモシスチン尿症6、一過性高メチオニン血症3、メープルシロップ尿症5、ガラクトース血症Ⅰ型1、Ⅱ型1、Ⅲ型13、一過性ガラクトース血症12、ヒスチジン血症92であったと述べている。また昭和52年のスクリーニング発足時以来管理されている症例についての長期追跡調査も引続いて行われている。

ウイルソン病については学童の尿を集め原子吸光光度計を用いてスクリーニングを行った（荒島）。フレイム法とフレイムレス法を併用し、cut off point などについても検討を行った。その結果、フレイムレス法の方が正確であるが測定に時間がかかり（1検体処理に4分）、スクリーニングのためだけならフレイム法（直接法）でよい（1検体処理に30秒）との結論を得た。同法で実際にウイルソン病の1症例を発見し治療中であるが経過は順調である。

また、ヒスチジン血症の症例に関しては治療効果を判定する意味で特別なプロトコルを作成し、患児の発達評価を行った（武貞）。発達を運動、探索、社会性、生活習慣、言語の5項目に分けて検討すると患児では同年齢対照群に比し探索と言語の2項目で低値を示した。また年齢別に比較すると低年齢患児群より高年齢患児群で発達指数が低かった。行動評価からみると患児の内23%が要注意群に入る。特に異常行動の多いことが目立つが認知行動では高年齢層になる程問題点は減ってきている。治療の有無がどのように影響しているかについて現在検討中である。

（C）比較的年長の先天代謝異常患児の追跡調査に関する研究グループ

フェニルケトン尿症の女児が成人した後、高フェニルアラニン血症の状態となり妊娠・出産した場合に生まれた子が正常のフェニルアラニン水酸化酵素活性を有していたとしても知能障害や中枢神経系の奇形をもっている可能性が大で、このような母性フェニルケトン尿症についての研究（大浦）が推進された。まずラットに高フェニルアラニン食を与え実験的に母性フェニルケトン尿症ラットを作成し心奇形の発生率を調べた。対照群と比較すると有意差をもって心奇形発生率は高いが、逆に過剰のフェニルアラニンを与えた場合には心奇形は却って減少することも同時に判明した。

またフェニルケトン尿症の学童は通院，食事管理などの面で他の児童に比してハンディキャップが大きく，社会的・情緒的な問題の生じる可能性がある。小学校の教師と養護教諭に対しアンケート調査を行ってフェニルケトン尿症に対しどの程度の認識がなされているかの調査を行ったところ，フェニルケトン尿症に関する知識の普及は全般的には不十分だが，或る程度知識を持っている群では食事管理にも理解を示したことから今後は治療に教師側も積極的に参加して貰えるような方策を考慮すべきであると述べている。

フェニルケトン尿症患者の妊娠中の食事に関する研究（住吉）としては本年は該当例が無かったので文献的考察を行った。妊娠が判明した時から直ちに食事療法を行うことは大変に難しいので，可能性のある患者には妊娠にさきがけて食事療法を始めるように指導するよう提唱をしている。幼年期からの食事療法が生涯に亘って継続される場合にはそのままよいが，もし一時的に中断して成人に達して再び開始するような場合には何時からどういう形で再開するかの基準作りも必要であろう。

母性フェニルケトン尿症発生のメカニズムに関する研究（芳野）ではラット肝ミトコンドリアに対するフェニルアラニンおよび代謝産物の影響を検討している。その結果，単一物質ではなく，すべての代謝産物がミトコンドリア機能に影響しており，特にNAD依存性脱水素反応阻害が起っていることを示唆するデータが得られた。

学齢期を過ぎたフェニルケトン尿症患者の社会適応（清水）に関しては広く調査を行い行政側の対応の資料とするためのアンケートを計画し文案を作成しつつある。フェニルケトン尿症親の会と連絡をとる内に親の会側から学齢期の患者についても調査してほしいとの要望があったのでこれも同時に実施することとした。

(D) ビオプテリン代謝異常の診断と治療に関する研究

有機酸代謝異常症患者の発生状況を明らかにする目的で206施設に対しアンケート調査を行い集計（多田）した。症例数（括弧内は生存数）を掲げると，メチルマロン酸血症42（14），プロピオン酸血症17（10），イソ吉草酸血症6（4）， β -ケトチオラーゼ欠損症1（1），多発性カルボキシラーゼ欠損症2（2），ジカルボン酸尿症2（0），ピログルタミン酸尿症1（0），ピルビン酸脱炭酸酵素欠損症9（4），デヒドロリポイル脱水素酵素欠損症4（2），ピルビン酸脱水素酵素複合欠損症2（2），ピルビン酸脱水素酵素複合フォスファターゼ欠損症1（0），ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症2（0），チトクロームC酸化酵素欠損症2（1），特発性高乳酸血症32（22），ミトコンドリアミオパチー5（5），合計128（67），であった。上記の結果に基きマススクリーニングのためのガイドラインを作成すべく検討中である。

(E) 先天代謝異常症の新しい検査法の開発グループ

国産のラクテートアナライザーを利用して新生児の高乳酸血症をスクリーニングすることが出来るかどうか検討中（和田）である。新生児の尿中乳酸値は日齢により有意差を示すのでス

クリーニングの手がかりになるかも知れない。

また、有機酸代謝異常症の内、メチルマロン酸血症とプロピオン酸血症の症例にカルニチンを投与すると尿中に多量のアシルカルニチン（プロピオニルカルニチンなど）が排泄されることを明らかにした。これらの疾患を治療する上で、体内に過剰に存在するアシル化合物を駆逐することが有効と考えられ、食事療法と併用して好結果が得られればマススクリーニングのきっかけになると期待される。

有機酸代謝異常の確定診断のために GC-MS による検索システム（折居）の検討が進行しているが今回はデータの自動検索・処理のためのシステムを考案し、実際にこのシステムを利用してグルタール酸尿症の症例を発見するなど実績を挙げている。

先天的なプリン代謝異常症の内、アデニンフォスフォリボシルトランスフェラーゼ欠損症（一色）は放置すれば尿路結石を作り早晚腎不全に陥るなどの怖れがある。早期に診断しキサンチン酸代謝酵素阻害剤を投与すれば発症予防も可能であろう。尿濾紙を用いてスクリーニング出来ることを述べたが確定診断のためには HPLC により尿中 2,8-ジヒドロキシアデニンを定量すればよいことも併せて報告している。

（F）先天代謝異常の診断基準設定に関する研究グループ

全国のメープルシロップ尿症患者から集めたリンパ球を用いて各々の遺伝的異質性を検討中（松田）であり、細胞内アミノ酸濃度などの外的因子の排除により精度を高めることに成功した。

また同じメープルシロップ尿症の診断精度を向上させるために反応システム中にクロロイソカプロン酸を添加した方法を開発（黒田）している。この方法によって将来は保因者診断も可能となることが期待されている。

（4）新たな問題点と次年度の課題

研究班会議の席上、種々の問題点が出席者から指摘され討議された。その中には昭和58年度報告書の中に既に課題として記載されながら未だ解決し得ていないものも一部に含まれているが、昭和59年度に全く新しく登場した課題もあって重要性においては甲乙をつけ難い。

ここにそれらの問題点の内、主なものを項目毎に記し、昭和60年度報告書においては諸問題の解決並びに現行のマススクリーニング方法の改善のための提言をまとめる予定であることを附記する。

1. 制度上の問題点

未熟児・病的新生児の採血時期

採血時期に関する見解の統一と表現方法

再採血率の向上

新しい技術者のための研修制度
スクリーニングシステムの近代化

2. 情 報

情報管理システムの開発
効果的な情報の交換
海外との情報交換の促進
データの国際化

3. 精 度 管 理

システムの確立
経費上の問題

4. 追 跡 調 査

追跡調査データの集計と管理
治療成績評価基準の作成

5. フェニルケトン尿症

母性フェニルケトン尿症予防法の確立
プテリジンの量産
RFLPなど新しい診断法の導入
母性フェニルケトン尿症に関する日米の共同研究

6. ホモシチン尿症

患者の出産・手術対策の確立
高メチオニン血症とされた症例の追跡調査

7. メープルシロップ尿症

遺伝的異質性の問題
離乳期以後の食品の開発
食事療法のガイドブック

8. ヒスチジン血症

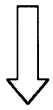
治療評価基準の作成
年長患児の健康状態の検討

9. ガラクトース血症

診断の手引き作成
スクリーニング法の確立

10. 今後の検討

将来計画の検討（新しい項目の開発も含めて）
「先天性代謝異常症スクリーニングマニュアル」の追加改訂
「昭和57年度先天性代謝異常ならびに染色体異常精密検査機関名簿」の追加改訂



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



(1)研究の必要性和目的

新生児を対象として特定 5 疾患(フェニルケトン尿症,メーブルシロップ尿症,ホモシチン尿症,ヒスチジン血症,ガラクトース血症)の患児であるか否かをスクリーニングする検査法(以下新生児マススクリーニング)が検査料公費負担の下に実施されて既に 8 年を経過した。(註:上記の先天代謝異常に遅れて実施された先天性甲状腺機能低下症のスクリーニングについてはクレチン症に関する研究班報告を参照のこと)

アメリカ合衆国,カナダ,イギリス,西ドイツなどこの方面での先進諸国が 1960 年代初頭から取組んでいたことを思えば立遅れの感は否めないが,一旦実施されるや厚生省・地方自治体・日本母性保護医協会・各専門医療機関・諸検査機関・各家庭など官民一体となった協力と日夜に亘る努力の結果として比較的短期間の内に多大の成果を挙げるに至ったものである。

本邦における新生児マススクリーニングの特徴の1つとして,全国の生産児の約 98%にも達する検査件数の多さを挙げる事が出来る。このスクリーニングテストを受けることに関しては何等の法的義務はなく家族の希望によって初めて実施されるシステムによっているにも不拘,これ程高い受検率を挙げ得たことは実際問題として特筆されるべき事柄であり関係者各位の御尽力に深甚の敬意を表するものである。

昭和 59 年度の新生児マススクリーニングの具体的成果については各研究者による報告内容を参照して頂きたいが全般的に順調に行われ,例年とほぼ等しい数の患児を発症前に診断することが出来た。おそらく昭和 58 年度以前に見出された患児群と同様に知能障害を免れて正常に発育するであろうと期待されている。

しかし,昨年度の研究報告書の冒頭にも記したように新生児マススクリーニングが実施されてから,それまでには予想出来なかった新しい問題が起ってきたことも明らかで,それらの問題点を追究し具体的な対応策を検討すること,また一方では今後実施されるべき新しいスクリーニング種目およびその方法の開発に関する研究を続けていくことの 2 つは車の両輪の関係にも似て不可欠の使命と言うべきであろう。

国民の健全な社会生活の基盤としての小児保健の重要性,疾病の発症予防の持つ意義を正

し

く啓蒙し,これらの患児が不当に差別されることなく受け入れられるような社会作りを助けることを目的として今後の研究を進めていく予定である。