

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) 研究の必要性と目的

先天代謝異常のうち、(1) 放置すれば患者の生命予後が甚しく悪いかまたは心身発育障害に陥る可能性の大きいもの、(2) 早期に治療を開始すればそれらのことを免れ得るもの、(3) 新生児期に診断することの出来るもの、(4) 患者でありながら検査を受けても見逃される (false negative) 怖れのないもの、(5) 母集団の中に或る程度以上の頻度で患者が発見されることが予想されるもの、(6) 検査や治療に要する費用をかけても経済効率が見込めるもの、などの諸条件をみたす5疾患 (フェニルケトン尿症・メープルシロップ尿症・ホモシスチン尿症・ヒスチジン血症・ガラクトース血症) を対象として検査料公費負担の下に新生児マススクリーニングテスト (ガスリーテスト) が実施されて9年経過した。

アメリカ合衆国や西ヨーロッパ先進諸国と比較すれば発足の時点で既に10年以上の立遅れがあったことは否定し得ないが、この9年間の厚生省・地方自治体・各検査機関・日本母性保護医協会・専門医療機関・各家庭の緊密な連絡協力によって昭和59年度には全国での受検率が99%を超すなど短期間の間に大きな実績を挙げるに至った。

しかし先天代謝異常に関する新生児マススクリーニングが将来とも現行の方式で継続されればそれでよいのであろうか？

この研究班が昭和58年に新しく編成された時の目的の一つは「現行スクリーニング種目の再検討と新しいスクリーニング対象疾患の検討」であった。特にスクリーニングの検査精度を維持するための方策とスクリーニングシステム発足当時は予想されなかった諸疾患との鑑別診断の問題は多くの研究者によって今後の大きな研究課題であるとして指摘されるところである。

既に記した5疾患に関するスクリーニングの再検討とその間に新しく生じた諸問題の解決のために努力してきた各研究グループの3年間の実績を次に報告する。

(2) 研究班の組織

昭和 60 年度の研究班編成は以下の如くであった。

(1) 先天代謝異常に関する研究 分担研究者 和田 義 郎 (名市大・児)

(A) 新生児マススクリーニングの体制に関する研究

(A-1) ビオチンダーゼ欠損症のマススクリーニング法の研究

成 瀬 浩 (国立神経センター)

(A-2) 先天性代謝異常マススクリーニングに関する研究

—現状調査集計について—

五味 淵 政 人 (五味淵産婦人科医院)

(A-3) スクリーニングシステムの問題点の解決に向けて

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

(B-1) ガラクトキナーゼ欠損症のスクリーニングについて

北 川 照 男 (日大・児)

(B-2) 新生児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

青 木 菊 麿 (母子愛育会総合母子保健センター・児)

(B-3) ヒスチジン血症の治療効果の評価法について

武 貞 昌 志 (大阪小児保健センター・精)

(B-4) Methionine adenosyltransferase 欠損による高メチオニン血症の 1 例

荒 島 真 一 郎 (北大・児)

(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

(C-1) maternal PKU における心奇形の発生機序に関する研究

大 浦 敏 明 (大阪更生療育センター)

(C-2) 実験的 maternal PKU に対する BH₄ 投与の影響

大 浦 敏 明 (大阪更生療育センター)

(C-3) maternal PKU の妊婦の食事療法ガイドライン

大 浦 敏 明 (大阪更生療育センター)

(C-4) 都道府県別 PKU 患者発生調査について

住 吉 好 雄 (横浜市立愛児センター)

(C-5) フェニルアラニンおよびその代謝産物のミトコンドリア機能に与える影響

芳 野 信 (久留米大・児)

(C-6) PKU の社会的適応について

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

(D-1) 有機酸代謝異常の診断

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

(E-1) ラクテートアナライザーによる高乳酸血症のスクリーニング

和田 義郎 (名市大・児)

(E-2) ガスクロとGC-MS を用いた有機酸代謝異常スクリーニング
の経験と展望

折居 忠夫 (岐阜大・児)

(E-3) APRT 欠損症のスクリーニングについての検討

一色 玄 (大阪市大・児)

(F) 先天代謝異常の診断基準設定に関する研究

(F-1) MSUD の heterogeneity

松田 一郎 (熊本大・児)

(F-2) 末梢血液成分によるメープルシロップ尿症の保因者診断

黒田 泰弘 (徳島大・児)

(3) 研究成果

(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

ビオチンダーゼ欠損症のスクリーニングはアメリカ合衆国では Wolf らによって試行されているが、本邦でもその研究が開始(成瀬)された。この疾患の患児がもしも放置された場合には生後3週乃至5年の間にケトアシドーシス、運動失調、脱毛などの症状を示し次第に悪化するが、ビオチンを投与すれば発症を予防することが出来る。

また、マススクリーニングシステムの改善(五味淵)に関しては国内外にアンケート調査を行った。「現行のシステムについて検討の必要性がある。」という意見が回答の内の83%を占めた。今後追加すべき新しいスクリーニング種目として副腎過形成症を挙げた人が多かった。コストベネフィットを考慮すれば対象となる疾患は新生児に関して1/10万人以上の頻度が最低限必要となると思われる。

昨年度から継続検討されている再採血依頼書(川村)について本年度も種々の角度から検討が続けられている。また再採血の回数を減らして家族の不安を軽減するための方策として、ガラクトース血症の場合には単一の方法だけではなく複数の方法を平行して行うことが提案された。

(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

ガラクトース血症の内、ガラクトキナーゼ欠損症のスクリーニング（北川）については研究が進められているが未だ確立したと云える段階ではない。今年度も諸条件を検討した結果、3 mm ディスク 3 枚、反応時間を 2 時間とすることによって患者および保因者を診断することが出来た。

新生児マススクリーニングによって発見された患者の追跡調査（青木）は今年度も継続して行われたが、昭和 60 年度のデータに限って述べれば、フェニルケトン尿症 9 例、高フェニルアラニン血症 4 例、悪性高フェニルアラニン血症 2 例、ホモシスチン尿症 1 例、高メチオニン血症 1 例、メープルシロップ尿症 1 例、ヒスチジン血症 127 例、ガラクトース血症 I 型 1 例、同 II 型 4 例、同 III 型 10 例が新しく発見されている。これまでに診断の確定した累積数は 1480 人に上る。

ヒスチジン血症患児の治療成績評価（武貞）のために新しい内容を加えた新 K 式検査を実施した。この方法は年齢を異にする対象相互のデータを比較検出出来る点に特徴がある。その結果、判明したことはヒスチジン血症患児には全領域 DQ と認知適応領域 DQ に関して成績の低いものが多く、今後の変化をフォローしていく必要性を示した。

高メチオニン血症（荒島）に関してはこれまでに報告された症例と異って、経過中に哺乳力減退、嗜眠傾向、呼吸障害、肝障害などを示し低メチオニン食によって回復した症例を報告している。この症例での肝メチオニンアデノシル転移酵素は正常の 18% にしか過ぎなかった。

(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グループ

maternal PKU での心奇形発生機序（大浦）に関して妊娠初期のラットにフェニルアラニンを負荷して器官形成の臨界期における胎芽の蛋白・DNA 合成への影響と心奇形発生に及ぼす影響をみて maternal PKU のモデルとし得ることを確かめた。また実験動物で maternal PKU を作りこれにビオプテリンを投与しその効果を検討している。その結果として母獣のフェニルアラニンレベルに対しては効果が認められたが胎仔に対しては無効であった。この薬剤の胎盤通過性が悪いためと考えられる。

フェニルケトン尿症の患者が妊娠した場合に備えて妊婦に対する食事療法のガイドライン案を作成した。本邦で既に発見されている maternal PKU は 7 家系 13 例であり、フェニルアラニン水酸化酵素活性が正常の新生児 8 例の内に精神薄弱 2 例、心奇形 2 例、子宮内発育不全 5 例が見出されている。西暦 2000 年には 100 名の婦人が食事療法の対象となる見込みである。

またフェニルケトン尿症患児の内、学齢期に達した症例に関する問題点が指摘されているのでアメリカ保健福祉省で作成した「フェニルケトン尿症と学校—教師と教育関係者のために」を日本語に訳し各方面に配布の予定である。

産婦人科側の maternal PKU に対する取り組み方として基礎調査（住吉）を行い全国に分

布するフェニルケトン尿症症例を性別，年齢別，地域別に分けて図示した。年齢の上で既に思春期に達した女子の症例の増加が注目されている。

フェニルケトン尿症にみられる種々の細胞機能障害（芳野）がミトコンドリアにおける好氣的エネルギー産生障害にあることを疑って実験的研究を行っている。フェニルアラニン誘導体は succinate による呼吸鎖還元には影響を示さないが NAD を水素受容体とする反応では障害が認められた。

フェニルケトン尿症患児の社会適応（清水）は年とともに改善されてきている。小学校・中学校・高等学校の普通科に在学している患児も増えた。知能指数も以前に診断された症例よりは上昇の傾向を示している。しかしアンケート調査の結果からは親達がこの子達の将来に不安を抱いている様子が浮彫りにされている。

(D) ビオプテリン代謝異常の診断と治療に関する研究

このグループは昭和 60 年度は先天性有機酸代謝異常症に関する全国調査を行った。ビタミン B₁₂ 不応性メチルマロン酸尿症は 38 例中 7 例が生存するに過ぎないが、ビタミン B₁₂ 反応性のもものでは 9 例中 7 例が生存しているなど興味あるデータが集積されつつある。本邦では生後 1 週以内に発症している症例が多いことも同時に明らかとなった。

(E) 先天代謝異常の新しい検査法の開発

本邦で新しく開発されたラクテートアナライザーを用いて高乳酸血症のスクリーニング（和田）が可能か否かを検討した。更に若干の基礎的検討を必要とするものの技術的には十分に可能との結論を得た。しかし尿の保存条件の差によって成績に大きな差の生じることも判明した。

ガスクロマトグラフィーと質量分析計を組合せて有機酸代謝異常症のスクリーニング（折居）について検討したデータによれば、この 2 年間に全国各施設から依頼された例数 733 の内、有機酸代謝異常と確認されたものは 35 例であった。しかし経費面などからの考慮も加えて 1 次スクリーニングはガスクロマトグラフィーのみで十分であるとの結論を得た。

アデニンフォスホリボシルトランスフェラーゼ (APRT) 欠損症に関しても（一色）血液濾紙を用いて検出が可能か否かの検討を行った。従来の如き放射線同位元素を用いずに、Johnson の原法に従って試行した結果マススクリーニングに応用することが可能と判断出来るデータが得られた。

(F) 先天代謝異常の診断基準設定に関する研究グループ

メープルシロップ尿症に関し EB-transformed lymphoblast（松田）を用いて臨床症状と酵素活性の相関を検討している。この研究によって、古典型，中間型，間歇型で各々 kinetic pattern が異なり，正常の組織濃度に対応する培地条件下でも残存活性には差のあることが判った。

また α -クロロイソカプロン酸により分岐鎖ケト酸脱水素酵素に関する不活化酵素（キナーゼ）を阻害することから脱水素酵素の最大活性を検討した（黒田）。その結果、本症患者の細胞と正常者の細胞は明らかに区別することが出来たが保因者に関しては明快な結果を得ることは出来なかった。

（４）３年間の研究のまとめ

以上が昭和 60 年度の研究報告であるが、今年度をもって 3 年間に亘った「マスキリーニングシステムに関する研究班」の中での「先天代謝異常のマスキリーニング」に関する研究も一応終了という形になる。

3 年間の研究経過の中で研究協力者の方々から種々の問題の提起がなされ話合う機会があった。その内の多くのは解決し得たか或いは方向性を出すことが出来た（例えば後に記す未熟児の採血時期の問題など）。研究協力者の方々が各々の研究に多大の時間を費さねばならない多忙さの上に、新たに生じた問題点について新しく研究体制を組直したり、特別に集って長い時間をかけて討議したりすることは余り能率的なやり方とは云えず却って御迷惑のみをかけることになったのではないかと危懼しているが、それにもかかわらず大多数の方々が積極的に諸問題の克服のために協力して下さったことをここに明記し、改めて満腔の謝意を表する次第である。そのような努力の結果として、未熟児・病的新生児の採血時期については近々班としての統一見解を全国の医学専門誌上に掲載する運びとなったし、追跡調査のデータの集計管理も恒久的な体制をもってとり組んでいただけるようになったことを欣んでいる。

しかし、課題が 100% 解決出来たわけではない。残念なことではあるが若干の問題は 3 年の期間を過ぎても未だ解決されていない。例えばマスキリーニングデータの国際化と情報の交流システムの確立については軌道に乗ったとは云い兼ねるし、食事療法のガイドブックの編集も未だ満足すべき段階には達していない。

研究期間中にすべての問題が解決出来なかったというより、実はマスキリーニングが実施されている期間中には大なり小なりこの種の問題が生じてくることの方が当り前のようにも思われる。面倒なことのようにでもこの種の問題を一つ一つ検討し解決策を建て努力して克服することによって世界に誇るべき日本のマスキリーニングの精度は更に向上し、新生児の殆ど 100% をカバーするという量的な成果のみならず、診断或いは治療における質的向上も初めて期待出来ることとなる。この意味で 3 年間の報告のまとめに当って、「マスキリーニングシステムが維持される限りは、広い分野から種々の問題に関する人材を集めた研究班が編成され常にシステムをバックアップする体制が保持されること」の必要性をもう一度強調しておきたい。



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)研究の必要性と目的

先天代謝異常のうち、(1)放置すれば患者の生命予後が甚しく悪いかまたは心身発育障害に陥る可能性の大きいもの、(2)早期に治療を開始すればそれらのことを免れ得るもの、(3)新生児期に診断することの出来るもの、(4)患者でありながら検査を受けても見逃される(false negative)怖れのないもの、(5)母集団の中に或る程度以上の頻度で患者が発見されることが予想されるもの、(6)検査や治療に要する費用をかけても経済効率が見込めるもの、などの諸条件をみたす5疾患(フェニルケトン尿症・メープルシロップ尿症・ホモシスチン尿症・ヒスチジン血症・ガラクトース血症)を対象として検査料公費負担の下に新生児マススクリーニングテスト(ガスリーテスト)が実施されて9年経過した。

アメリカ合衆国や西ヨーロッパ先進諸国と比較すれば発足の時点で既に10年以上の立遅れがあったことは否定し得ないが、この9年間の厚生省・地方自治体・各検査機関・日本母性保護医協会・専門医療機関・各家庭の緊密な連絡協力によって昭和59年度には全国での受検率が99%を超すなど短期間の間に大きな実績を挙げるに至った。

しかし先天代謝異常に関する新生児マススクリーニングが将来とも現行の方式で継続されればそれでよいのであろうか？

この研究班が昭和58年に新しく編成された時の目的の一つは「現行スクリーニング種目の再検討と新しいスクリーニング対象疾患の検討」であった。特にスクリーニングの検査精度を維持するための方策とスクリーニングシステム発足当時は予想されなかった諸疾患との鑑別診断の問題は多くの研究者によって今後の大きな研究課題であるとして指摘される場所である。

既に記した5疾患に関するスクリーニングの再検討とその間に新しく生じた諸問題の解決のために努力してきた各研究グループの3年間の実績を次に報告する。