

## 細分課題 13

### 先天性代謝異常症のスクリーニングに関する研究

東芝中央病院

森 山 豊

昨年度にひきつづき 3 つの課題につき研究を行っている。各課題毎に本年度の研究の概要を報告する。

#### A 代謝異常マススクリーニングの実施

研究協力者は北海道松田一郎，東北地区荒川雅男，関東地区成瀬浩および北川照男，中部地区岡田喜篤，関西地区大浦敏明，中国地区有馬正高，九州地区山下文雄であり，各地区においてマススクリーニングを実施した。対象疾患はフェニールケトン尿症，ガラクトース血症，メイプルシロップ尿症，ヒスチジン血症，ホモシスチン尿症，チロジン血症で，これらについて技術的検討を行うことを主目的とし，併せて各地区ごとにできるだけ多数の新生児の検査を行うこととした。

特に 52 年度より，いよいよ全国都道府県においてマススクリーニングが実施されるに当たり，著しい障害があるか否かについて最終的な分析を行った。検体にはガスリー法といわれる，新生児よりの採血濾紙を用いる。産婦人科医（一部地区では小児科医）に依頼し，当研究班指定の採血濾紙を用いて生後 5 - 7 日目に採血を行った。去年の 2 月より本年 1 月末までに，研究協力者の直接関係するスクリーニング実施地区で約 12 万名の新生児の検査が行われている。

北海道の本年度検体数は 13,122 件であり，札幌市を中心とした地域の新生児であるが，一部は北海道内各地域からの検体も含まれている。東北地区は仙台市・塩釜市地域より 3,546 件の新生児が検査を受けた。関東地区においては，北川は都内 6,133 件について，成瀬は茨城・千葉約 12,000 件，愛知県三河地区 15,000 件その他全国各地域からの約 12,500 件について検査を行った。中部地区では名古屋市を含む愛知県下の新生児の検査が行われた。名古屋市では新生児人口 4 万中 5.4% にあたる約 2,243 8 件が名古屋衛生研究所においてス

クリーニングを受け、それ以外の愛知県下では尾張地区の新生児14,200名が愛知県心身障害者コロニーにおいて、三河地区の新生児約15,000名が国立精神衛生研究所において検査を受けている。関西地区では、大阪市およびその周辺の新生児中約30,000件がクリーニングを受けた。中国地区においては、鳥取県下で3,534名のテストが行われた。九州では、久留米市において5,637件の新生児が、クリーニングテストを受けている。

このように、本年度クリーニングを受けた例は、全国の新生児の7.5%に相当する約135,000名程度であり、愛知県、鳥取県を除いては、新生児のごく一部にすぎない。ただ上述のごとく愛知県では、12万名の新生児中、約48,000名(40%)がクリーニングを受けている。

多くの施設ではマルチプルスクリーニング体制に切替えられ、現在PKUのみのスクリーニングを実施中の一部施設も、急速にマルチプルスクリーニングに切替えられる予定である。

表1に、当研究班に属するスクリーニングセンターと各々で実施されている検査項目を示した。この研究班協力者以外にもガスリー法は広く採用されているが、それらの技術内容等に関して詳しい情報が得られていないので、ここでは省略した。表1記載の機関で採用しているガスリー法(Bacterial Inhibition Assay法)、ポイトラー法、ペイゲン法は49～50年度報告と同一であるので繰り返さない。いずれも濾紙上にとられた血液(dried blood)より、3mmディスクを切りぬき、この1つのディスクで1種の測定を行っている。3mmディスク中の血液量は約2 $\mu$ lという微量である。

検査検体数に関しては、49年報告において各施設のスクリーニング開始時期より、50年2月迄の数を報告したが、それではPKU215,436名、ガラクトース血症69,537名、メイプルシロップ尿症(MSUD)64,763名、ホモシチン尿症78,522名、ヒスチジン血症66,725名、チロジン血症34,915名であった。これに比べ、表1の検体数は2～3倍に増加しており、この2年間にスクリーニングに関する理解と対応が急速に拡がりつつあることを示している。

発見患者数は表1下段に示したとおりである。PKUは一般検体中より、国立精研で2名、名古屋衛研で1名、愛知県コロニーで1名の計4名発見されて

おり、他にPKUの遺伝負因のあるハイリスク家系から送られて来た特別検体中に7名発見されている。発見患者数でもっとも多いのは、ガラクトース血症で、血中ガラクトース増加が継続し、ほぼ間違いのないか、目下精密検査中のものを加えると、10例に達し、これらはいずれも一般検体中より見出されている。これには、死亡したため治療が行えなかった2例も含まれている。

MSUDは1例のみであり、ホモシスチン尿症も精密検査中のもので、ほぼ診断が間違いのないと思われるもの1例、チロジン血症1例、ヒスチジン血症1例、グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症2例である。他に多数の一過性の異常が見出されているが、いずれも治療の不用なものであった。

表1に示した検査件数には、かなり広範な地域から送られてきた検体を含んでいるので、必ずしも母集団がはっきりしない。また前述のごとく各地区において、新生児中テストを受けたもののパーセンテージは低い。ただ愛知県では新生児の40%近くがテストを受けているので、表2に52年1月末迄の名古屋市を含む愛知県におけるスクリーニングの結果を示した。名古屋市では約50%、県下で約30~40%の新生児にスクリーニングが行われており、その結果PKU3例、高フェニールアラニン血症2例、ガラクトース血症3例、グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症2例の異常症が発見され治療されている。これは一定地域の出生新生児の半数近くをスクリーニングしたデータであり、発生率を考える上にながりの参考になる。

これらの研究を通じて、採血し、上述の諸疾患についてのスクリーニングをガスリー法によって行い患者を発見するという方法については、実施可能であることが確められた。BIA法、ポイトラー法についての検討も行われ、多少注意すべき点はあるが、大筋において信頼しうることが確認された。ペイゲン法についても各地区で10万件以上のテストが行われ、スクリーニングに用いられることが明らかになってきた。ただペイゲン法では、時おり大腸菌の成長が悪くてきわめて判定しにくくなることがあり、この原因が明らかでないので、今後早急にこの問題点を分析することが必要である。またペイゲン法を実施する場合、大腸菌、ファージ菌などを供給する方法にも問題が残されている。それ故、当面は各都道府県においてガスリー法(BIA法)およびポイトラー法によりマルチプルスクリーニングを実施し、ペイゲン法に関しては、今後の研

究により問題点が解決した後に全国的スクリーニングシステムにとり入れることが妥当であると考えられる。

なおペイゲン法によるガラクトース測定の準備として、大浦らは日本人新生児の血中ガラクトースを測定した。154人の新生児の生後5日以後の平均は $5.1 \pm 1.9 \text{ mg/dl}$ であり、2標準偏差を加えると、 $5.0 + 3.8 = 8.8 \text{ mg/dl}$ となるので、安全性を考慮しcut off pointを $8 \text{ mg/dl}$ としたらよいと述べている。

## B 新しいスクリーニング法の開発

ガスリー法により採集された濾紙上の血液を用いて、より多くの疾患を発見すること、あるいは、第1項に述べた疾患のスクリーニングに関してより新しい方法を開発することは、この研究班の重要な課題である。今年度も多数の協力者によりこの課題の研究が行われた。以下その概要を説明する。

(1) 成瀬は、濾紙上血液の3mmディスクの1個より、グリシンおよびアラニンの両者を測定する方法を開発した。tRNA,  $^{14}\text{C}$ -アミノ酸, アミノアシル。t-RNA合成酵素を用いて、微量のアミノ酸を測定する方法である。4000件の新生児血液で測定し、1例の高アラニン血症例を見出している。ただしこの定量は採血の2週間後に実施されたため、患者はすでに死亡しており、診断は確定されていない。

高純度の $^{14}\text{C}$ -アミノ酸で比放射能比が高いものがあれば、自然に存在するアミノ酸のほとんどはこの方法により測定可能である。しかし最終判定には、液体シンチレーションカウンターを使用せねばならず、マススクリーニングとして多数の検体を処理するには適しない。ただ今後 $\beta$ -線カメラが改善されれば、マススクリーニングとして使用しうるのである。

(2) また成瀬らは、乳酸菌を用いる方法で、3mmディスク中のアミノ酸の測定を行っている。味の素KK中央研究所の鈴木は、さきに乳酸菌を用いるSnellらの方法により、微量血液中のアミノ酸測定が可能であることを示した。成瀬らは鈴木と協力してこの方法をさらに改良し、3mmディスク1個を用いて、乳酸菌法によりアミノ酸を測定することに成功した。目下フェニールアラニン、ロイシン、ヒスチジン、メチオニンについての測定を行っている。この方法も

多くの自然界に存在するアミノ酸に応用しうるものであり、今後応用範囲はかなり広がるものと思われる。

(3) 松田ら、山下らは、濾紙血液中の甲状腺刺激ホルモン(TSH)を測定し、先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)のスクリーニングを行った。この方法は本質的には、昨年度、入江および成瀬により発表された方法と同様な原理によるものであるが、松田らは新しい方法でTSHを測定し、山下らは、入江らの方法の変法を採用した。ただし山下らの報告した1例のクレチン症患者は生後1週間目に採血された濾紙血液で正常範囲内のTSH値を示したにもかかわらず、4ヶ月目に臨床的にクレチン症と気付かれた。クレチン症の一部は、生後しばらくはTSHが正常であり、やがて徐々に上昇することが知られており、このような例では、血中チロキシン(T-4)も生後しばらくは正常値を持続する。したがってクレチン症のスクリーニングに当って検査時期と方法が重要な問題であり、この面の分析が必要である。

(4) 大浦らは、濾紙血液を材料とした血中遊離プロトポルフィリン測定法を用いて鉛中毒のスクリーニングを行った。血中鉛が増加すると、血色素合成が阻害され、血中にプロトポルフィリンが増加する。Guthrieらは濾紙上血液中よりプロトポルフィリンを測定する簡便な方法を発表した。大浦らはこの方法をやや変更し、大阪大学衛生学教室堀口らと協力して血中プロトポルフィリンを測定し、一般工場職員20人では平均 $14.96 \pm 3.62 \text{ mg/ml}$ であるが、鉛工場労働者45人では $29.52 \pm 11.70 \text{ mg/ml}$ で、最大は54.6で30を越えるものが、17人も存在したことを見出した。現在アメリカでは、この種の方法により学童・幼児における血中鉛増加例を早期に発見し、必要な治療が行われているが、わが国でも広く採用されることが望ましい。

(5) 荒川らは、ピリミジン代謝異常症のスクリーニングを開始した。ピリミジン代謝異常症のうち、オロト酸尿症は重症な精神遅滞をきたすことで知られている。この疾患はピリミジン合成障害によるものであるから、荒川らは、ピリミジン合成に関与するオロテートフォスホリボーシルトランスフェラーゼおよびオロチジン脱炭酸酵素の活性検定を試みた。オロト酸- $^{14}\text{C}$ を加えると、これらの酵素活性があれば、 $^{14}\text{CO}_2$ が形成されるので、その放射能を測定するやり方である。新鮮血を用いては、この方法は有効であったが、濾紙上血液を

用いるスクリーニングとしてはまだ感度が充分でないことが判明したので、目下感度をあげるための研究を行っている。

(6) 鈴木は、スフィンゴリピドの診断法について、将来のマススクリーニングへの適応を考えつつ新しい方法の研究を行った。すなわち尿沈渣中の脂質を薄層クロマトグラフィーで分析する Dosnick らの方法にヒントを得て、これを濾紙にとった尿に応用した。尿を適当な濾紙で濾過し、濾紙上の沈渣をクロロホルム・メタノール(2:1)で抽出して再濾過し、濾液をさらに溶媒抽出した後に薄層クロマトグラフィーで展開する。このような方法により、尿沈渣中のリピドを分析し、Fabry病、Krabbe病、Farber病などのスフィンゴリピドを発見できるように工夫し、患者の早期発見に役立つマススクリーニング法の開発が可能となった。将来これらの疾患の治療が可能となれば、全国的なマススクリーニングとしても登場しうるであろう。

(7) 多田らは、シスチン尿症の早期発見のための簡便な方法を行ってきた。この疾患は比較的頻度が高く、発育障害、知能遅滞のほか尿路結石、腎障害などもあるが、治療しうるものである。尿中のシスチンを、呈色反応により判定しうる試験紙を塩ノ義製薬KKと協同で開発し、学童約9000人について判定を行った。シスチン定性反応としてこれまで用いられてきたニトロプルシッド反応は青酸ナトリウムを必要とし、大量サンプルのスクリーニングには使用できない。多田らは、本法が既存のニトロプルシッド反応と比較し、すぐれたものであることを見出している。なおこの方法は、ホモシスチンにも応用でき、ホモシスチン尿症の診断に役立つことが確められている。

北川らも、主としてシスチン尿症による腎障害児の早期発見の目的で、学童および成人集団を対象として、上述の試験紙、ニトロプルシッド法、乳酸菌を用いるシスチン定量法の3者を用いて尿中のシスチンを分析した。これらの方法は、今後尿によるスクリーニングに応用しうる可能性があり、今後の研究が必要である。

## C 代謝異常マススクリーニングの普及

本研究班の目的の一つは、代謝異常スクリーニング、特にガスリー法の全国普及にあった。わが国では、主として産婦人科医の手により、濾紙上採血が行

われるので、ガスリー法の普及のためには、産婦人科医の協力が大切である。五味淵、皆川、森山らは各地の産婦人科医の協力を得て、この方法の普及に関する産婦人科医の見解をあつめ、まず産婦人科医に対するガスリー法の意義と具体的方法の説明が必要なことを知り、日本母性保護医協会研修部と協力して全国の産婦人科医に対する啓蒙を行いつつある。さらに全国で普及する場合の採血 → 検査 → 結果通知 → 異常者のフォローアップについて、どのようなシステムがよいか分析した。現在いわゆる愛知県方法あるいは東母方式とよばれる地域スクリーニングシステムがあるが、これらについて、その長所短所を検討の結果、次のごときシステムが最善であるという結果を得た。

すなわちこのガスリー法の普及のためには、検査費は公費負担として、各県が指定するスクリーニングセンターにおいて実施する。まず母子手帳の交付の際に、ガスリー法検査の主旨説明と、検査申し込み用紙を手渡しておく。検査を希望する者は、出産時に医師にその申し込み用紙を渡す。医師は母親の希望を確認した後、手許にある採血濾紙に、新生児より採血し、各県ごとに指定されたスクリーニングセンターに郵送する。スクリーニングセンターからの結果は医師を通じて母親に伝えられる。陽性ないし、疑陽性のものは、出産を取り扱った医師により再採血される。しかし里帰り分娩で、出産を取り扱った医師が連絡をとれない時には、近くの医師あるいは保健所の協力を得て、再採血を行う。再採血の結果異常なもの、あるいは第1次検査の結果、急いで精密検査を受ける必要のあるものは、スクリーニングセンターより、採血医師に対し、精密検査を受けるよう指示する。このスクリーニングセンターで実施される検査に対しては、その精度管理が大切であることも指摘している。

岡田ら、有馬らは、それぞれ愛知県、鳥取県において、地域におけるスクリーニングシステムの問題点を検討し、マルチプルスクリーニングの可能性を認め、かつそれらの地域において比較的すみやかに普及する可能性を証明した。

幸い代謝異常マススクリーニングの実施について、医療関係者のみならず、精薄者育成会など広範囲の人々の理解も得て、行政的な対策も始められている。我々は、昭和49年度の研究が終了した時点で、協力者の十分な討議の結果を意見書として厚生省に提出した。この意見書に述べたことが、漸次行政に組み込まれつつあることは、我々の喜びとするところである。51年秋には、厚生

省母子衛生課，日本公衆衛生協会の共催により，代謝異常スクリーニングの技術研修が行われ，各県よりの代表者が1週間の研修に参加し，本研究班班員も協力し指導にあたった。

さらに来年度より，各都道府県でPKU，ガラクトース血症，MSUD，ホモシスチン尿症，ヒスチジン血症のスクリーニングが開始される予定ときいている。我々は，さらに技術的改善を行い，各地でのスクリーニングが円滑に，かつより経済的に可能なように努力するとともに，より多くの疾患の早期発見が可能となるように，新しいスクリーニング法の開発に努力したい。さらに全国スクリーニングが始まれば，予想外の問題や，種々の新しい状況が発生することも予測される。それらに対しても，我々は，産婦人科医，小児科医，公衆衛生領域の人々と協力し，より効果的なスクリーニング制度の確立のための研究をつづけるつもりである。

#### 発 表 論 文

- 1) 成瀬浩(1976) 先天代謝異常性精神薄弱のスクリーニング。臨床病理 24(12):953.
- 2) 成瀬浩(1977) 先天代謝異常の早期診断法。ファルマシア 13(1):58.
- 3) 成瀬浩(1977) 先天代謝異常マススクリーニング。臨床医 3(2):236.
- 4) 堀内康生，山田千恵子，大浦敏明(1976) 血中プロトポルフィリンの新しい微量定量法。臨床病理 24(6):505.
- 5) 北川照男，成瀬浩，大浦敏明(1977) 先天代謝異常の早期発見と治療。日本母性保護医協会。



表1 地区別スクリーニング実施件数と患者数 (1977.2月まで)

班員又は協力者	(所 属)	フェニールアラニン	ロイシン	メチオニン	ヒスチジン	チロシン	ボイトラー法	ペイゲン法
荒島 真一郎・松田 一郎	(北 大・小児科)	41,257	0	0	17,199	0	0	0
荒川 雅 男	(東北大・小児科)	3,618	0	0	0	0	0	0
北川 照 男	(日 大・小児科)	28,629	0	25,129	1,281	19,717	4,337	0
成瀬 浩	(国立精神衛生研)	122,306	110,904	110,699	107,314	80,299	110,904	73,294
岡田 喜 篤	(愛知県コロー)	21,909	21,909	21,909	21,909	0	0	0
川村 正 彦	(名城病院,名古屋衛研)	37,137	37,137	37,137	37,137	37,137	37,137	4,919
大浦 敏 明	(大阪小児保健センター)	131,275	28,840	28,651	45,297	0	46,750	45,252
有馬 正 高	(鳥取大神経小児)	10,018	0	373	374	0	0	0
山下 文 雄	(久留米大・小児科)	12,310	0	0	0	0	0	0
	合 計	408,459	198,790	223,898	230,511	137,153	199,128	123,465

確認患者例： PKU 11例(一般検体よりの発見：4例)

- 高フェニールアラニン血症 8例
- メイプルシロップ尿症 1例
- ホモシスチン尿症 1例 (精密検査中)
- ヒスチジン血症 1例
- チロジン血症 1例
- ガラクトース血症 6例 (他に4例精密検査中)

表2 愛知県代謝異常スクリーニング結果

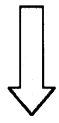
出生数 名古屋市 約4万名/年  
愛知県 約8万名/年  
(除名古屋市)

1) スクリーニング総数 (1975.4~1977.2)

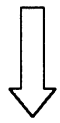
名古屋市(名古屋市衛研)	約	37,100名
三河地区(国立精神衛生研)	約	29,900名
尾張地区(愛知県コロニー)	約	22,000名
合計	約	89,000名

2) 確認患者

(1) 古典的PKU	3例
(2) ガラクトース血症	3例
(3) 高フェニールアラニン血症	2例
(4) グルコース-6-P脱水素酵素欠損症	2例



**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



昨年度にひきつづき 3 つの課題につき研究を行っている。各課題毎に本年度の研究の概要を報告する。

#### A 代謝異常マススクリーニングの実施

研究協力者は北海道松田一郎, 東北地区荒川雅男, 関東地区成瀬浩および北川照男, 中部地区岡田喜篤, 関西地区大浦敏明, 中国地区有馬正高, 九州地区山下文雄であり, 各地区においてマススクリーニングを実施した。対象疾患はフェニールケトン尿症, ガラクトース血症, メイプルシロップ尿症, ヒスチジン血症, ホモシスチン尿症, チロジン血症で, これらについて技術的検討を行うことを主目的とし, 併せて各地区ごとにできるだけ多数の新生児の検査を行うこととした。