

先天性代謝異常症の治療基準の設定

分担研究者

大阪市立大学小児科 多田啓也

1. 研究目的

先天性代謝異常症の中にはフェニルケトン尿症（PKU）およびガラクトース血症（GS）を始めとして早期発見早期治療により知能障害等の重篤な症状の発現を防ぎ得ることが知られている。心身障害予防の一環として厚生省ではPKU、GS、楓糖尿症、ホモシチン尿症、ヒスチジン血症の5疾患を対象として新生児集団スクリーニングを実施すべく準備中である。本計画の実施に当り之等疾患の治療基準を設定することが本研究の目的である。

2. 研究方法

フェニルケトン尿症：知能障害の発現を予防し得るとされる生後3カ月以前に食餌療法を開始した症例のデータを全国より集め、摂取フェニルアラニン（PA）量と血中PA値、身体発育値、発達指数、脳波所見、副作用の有無等を詳細に検討し、これらのデータをもとに本症の勧告治療基準を定めた。尚、集計症例中摂取PA値、血中PA値のデータが不十分な例は除外した。

ガラクトース血症：生後3カ月以前に食餌療法を開始した症例のデータを全国より集め治療期間中の肝機能、尿細管障害、身体発育値、発達指数、脳波所見、眼科的所見、副作用の有無等を詳細に検討し、これらのデータをもとに勧告治療基準を定めた。

楓糖尿症、ホモシチン尿症、ヒスチジン血症に関しては吾国での早期治療例は少いので、それらデータと欧米文献における成績を参考にし暫定的治療基準を設定した。

3. 研究成績

フェニルケトン尿症：生後3カ月以前に治療を開始した症例は11例であり（表4）、全例1～3才時点で身体発育、DQは正常範囲にあり、脳波所見上も異常は認められず、早期治療の効果が確認された。ただし、11例中9例に治療開始後10～45日の間にPA欠乏症状（不機嫌、食欲不振、体重増加不良、低蛋白血症、貧血等）が出限し、摂取PA量を増加することによって改善を見ている（表5, 6, 7）。この期間の血中PA値は正常以下に低下しており、之等症状はPAの過度の制限に基づくものと推測された。

表1は血中PA値を4～15mg%に維持するに必要なPA摂取量を年齢別にまとめたものであり、之等のデータをもとに班会議において討議の結果、後述の如き勧告治療基準を設定した。

ガラクトース血症： 生後3カ月以前に治療を開始した症例は6例であり(表8,9)、症例1を除いて2~4才時点で身体発育、DQ共に正常範囲にあり早期治療の効果が確認された。症例1は新生児期に重篤な髄膜炎(大腸菌)を合併した例であり、脳波上も局所性異常(棘波および高圧徐波)が残存しており、DQも51と遅れている。ガラクトース血症では新生児期に大腸菌感染(敗血症、髄膜炎)を併発しやすいことが知られており、DQ低下は髄膜炎の影響によるものと考えられる。また生後50日目に治療を開始した症例4では脳波に棘波および棘徐波の残存を認めており、また生後85日目に治療を開始した症例5では白内障が残存している。より早期の治療開始が必要と考えられる。

之等の症例のデータをもとに班会議において討議の結果、後述の如き勧告治療基準を定めた。

楓糖尿症、ホモシチン尿症、ヒスチジン血症に関しては主として外国文献による成績をもとに表2,3の如き暫定的治療基準を定めた。

4. 考 按

PKU、GSに関しては吾国における早期治療例のデータをもとに勧告治療基準を定めたが、今後新生児スクリーニングの普及により発見される症例の注意深い追跡調査により改善する必要がある。楓糖尿症、ホモシチン尿症、ヒスチジン血症に関しては主として欧米の文献を参考に暫定的な治療基準を設けたが、今後マススクリーニングによって発見される症例の治療成績の集積により改善されるべきものである。

治療基準に記したように之等先天性代謝異常症の食餌療法には、血中アミノ酸値の測定、摂取アミノ酸量の算定、注意深い臨床観察が不可欠であり、之等疾患に関して十分な知識と経験を有する専門医の指導のもとに治療と追跡調査が行われることが望まれる。

上記疾患の治療はいずれも食餌療法であり、特殊アミノ酸乳が主体となる。通常粉乳に比べれば之等治療乳の歴史は浅く、幾多の改善すべき問題が残されている。これら先天性代謝異常症の治療の上で、治療乳並びに幼児用治療食品の研究開発は今後の重要な課題であると考えられる。

5. 参 考 文 献

- 1) Raine, D.N.: The Treatment of Inherited Metabolic Disease. Medical and Technical Publishing Co., Lancaster, 1975.
- 2) Bickel, H., Hudson, F.P. and Woolf, L.I.: Phenylketonuria. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, 1971.
- 3) Acosta, P.B. and Elsas, L.J.: Dietary Management of Inherited Metabolic Disease. Department of Pediatrics Emory University School of Medicine, Atlanta, 1976.
- 4) Nyhan, W.L.: Heritable Disorders of Amino Acid Metabolism. A Wiley Biomedical-Health Publication. New York, 1974.

- 5) 青木久夫、多田啓也、大浦敏明ら： 乳児早期におけるフェニルケトン尿症の治療、日児誌、80, 124, 1976.
- 6) 青木久夫、多田啓也ら： 早期診断、早期治療に成功したガラクトース血症の2症例、小児科診療 38:1097, 1975.
- 7) 多田啓也：ガラクトース血症、小児医学、9:968, 1976.
- 8) 多田啓也：アミノ酸代謝異常、東京医学社、1976.
- 9) 大浦敏明：先天性代謝異常の治療の進歩、小児医学、9:318, 1976.
- 10) 北川照男：食餌療法を中心とした蛋白アミノ酸代謝異常の治療、小児科臨床、26:1386, 1973.

表1. 勧告治療基準 (フェニルケトン尿症)

年 齢	摂取フェニルアラニン量 (mg/kg/day)
0～ 3カ月	70 ～ 50
3～ 6カ月	60 ～ 40
6～ 12カ月	50 ～ 30
1～ 2才	45 ～ 25
2～ 3才	40 ～ 20
3才以後	35 ～ 20

上記の摂取フェニルアラニン (P A) 量を一応の目安として治療を開始し、空腹時血中 P A 値が乳児期には 4～8 mg%、幼児期では 4～12 mg% の間に維持されるよう摂取 P A 量を定める。維持量は症例により個体差があるので、特に治療開始 1 カ月間はできるだけ頻回に (週 2～3 回) 血中 P A 値を測定し、さらに臨床症状、体重増加、血清蛋白値、血色素値に留意し、P A 欠乏症状の出現を避ける。治療開始 1 カ月以後も乳児期は週 1 回程度、幼児期以後は月 1～2 回程度血中 P A 値を測定しながら治療を続けることが望ましい。特に治療開始 1～2 カ月間は専門病院に入院して治療方針を確立することが必要である。

蛋白源は低フェニルアラニン乳を基本とし、不足分の P A は自然蛋白 (一般粉乳、牛乳ないし一般食品) の形で補給する。

定期的に身体発育値、D Q、脳波所見等を観察しながら治療を続ける。

勧告治療基準（ガラクトース血症）

1. 診断確定後直ちに母乳、粉乳等中止し、無乳糖乳による食餌療法を行う。離乳期以後も乳糖を含む食品の摂取を避ける。
2. 定期的に肝機能、尿所見、身体発育値、DQ、脳波所見、眼科所見（白内障）等を観察しながら治療を続ける。

註．本症は新生児期に重篤な症状を示し早期に死亡する例があるので、新生児マス・スクリーニングテストにより疑診が置かれ、本症を疑わせる臨床症状のある場合には、直ちに治療を開始し、その後赤血球Gall-Puridyl transferase 活性の測定による確定診断を行うことが望ましい。

表2. 暫定的治療基準（楓糖尿症）

年 齢	摂取分枝アミノ酸量 (mg/Kg/day)		
	ロイシン	イソロイシン	パリン
0～3カ月	160～80	70～40	90～40
3～6カ月	100～70	70～50	70～50
6～12カ月	70～50	50～30	50～30

上記の摂取分枝アミノ酸量を一応の目安として治療を開始し、空腹時血中分枝アミノ酸値がそれぞれ2～5mg%の間に維持されるよう摂取分枝アミノ酸量を定める。維持量は症例により個体差があるので、特に治療開始1カ月間は連日ないし隔日に血中分枝アミノ酸量を測定し、さらに臨床症状、体重増加、血清蛋白値、血色素値に留意し分枝アミノ酸欠乏症状の出現を避ける。治療開始1カ月以後も乳児期は週1～2回程度血中分枝アミノ酸値を測定しながら治療を続けることが望ましい。治療開始1～2カ月間は専門病院に入院して治療方針を確立することが必要である。

蛋白源は無分枝アミノ酸乳を基本とし、不足分の分枝アミノ酸は自然蛋白（一般粉乳、牛乳ないし一般食品）の形で補給する。

定期的に身体発育値、DQ、脳波所見等を観察しながら治療を続ける。

暫定的治療基準（ホモシスチン尿症）

1. 診断確定後500mg/日のB。の経口投与を10日間試み、血中メチオニンおよび尿中ホモシスチンの低下を調べB。反応性であればB。投与量を漸減し有効な最少維持量を定め継続投与する。

2. B。不応型である場合には低メチオニン・高シスチン食餌療法を開始する。

表 3.

	メチオニン (mg/Kg/day)	シスチン (mg/Kg/day)
0～6カ月	40	150
6カ月～1才	20	150
1才以後	10～15 mg	150

上記の摂取メチオニン・シスチン量を一応の目安として食餌療法を開始し、空腹時血中メチオニン値が1.0mg%以下に保たれるよう摂取メチオニン量を定める。維持量は症例により個体差があるので、特に治療開始1カ月間はできるだけ頻回に血中メチオニン値を測定し、さらに臨床症状、体重増加、血清蛋白値、血色素値に留意する。

治療開始1カ月以後も週1回程度血中メチオニン値を測定しながら治療を続けることが望ましい。特に治療開始1～2カ月間は専門病院に入院して治療方針を確立することが必要である。

蛋白源は低メチオニン・高シスチン乳を基本とし、不足分のメチオニンは自然蛋白（一般粉乳、牛乳ないし一般食品）の形で補給する。

定期的に身体発育値、DQ、肝機能、血小板粘着度、脳波、眼科所見（水晶体偏位）等を観察しながら治療を続ける。

暫定的治療基準（ヒスチジン血症）

摂取ヒスチジン量は30mg/Kg/dayを一応の目安として治療を開始し、空腹時血中ヒスチジン値が3～5mg%の間に維持されるよう摂取ヒスチジン量を定める。維持量は症例により個体差があるので、特に治療開始1カ月間はできるだけ頻回に血中ヒスチジン値を測定し、さらに体重増加、血清蛋白値、血色素値に留意する。したがって治療開始1カ月間は専門病院に入院して治療方針を確立することが必要である。

蛋白源は低ヒスチジン乳を基本とし、不足分のヒスチジンは自然蛋白（一般粉乳、牛乳ないし一般食品）の形で補給する。

定期的に身体発育値、DQ、言語発達、貧血、脳波所見等を観察しながら治療を続ける。

表 4. PKU の早期治療例

症 例	診 断 時 日 齢	血 清 PA	治 療 開 始 日 齢	P A 摂 取 量 と 血 清 P A 値 (mg %)
1 H. T. ♀ (大阪市大)	5 日	5.3 mg %	15 日	4.0 mg で開始 (2 カ月 まで) 7.0 ~ 6.0 mg (6 カ月 まで) 5.0 ~ 4.5 mg (6 カ月 まで) 4.0 ~ 3.5 mg (1 才 まで) 5 mg % 以下 米
2 R. A. ♂ (大阪市立小児 保健センター)	31 日	5.4 mg %	38 日	1.7 mg で開始 その後 5.0 ~ 4.0 mg 1 mg % 以下 米 5 ~ 1.2 mg %
3 N. Y. ♂ (大阪市立小児 保健センター)	29 日	4.2 mg %	31 日	4.5 mg で開始 7.0 mg に ↑ 5.0 mg で維持 1 mg % 以下 米 6 ~ 1.2 mg %
4 T. U. ♀ (大阪市立小児 保健センター)	45 日	2.9 mg %	50 日	4.5 mg で開始 その後 6.0 mg で維持 1 mg % 以下 米 6 ~ 1.2 mg %
5 Y. N. ♀ (名城病院)	5 日	3.5 mg %	33 日	2.0 mg で開始 4.5 ~ 5.0 mg で維持 正 常 以 下 米 6 ~ 1.2 mg %
6 H. I. ♂ (名城病院)	87 日	3.9 mg %	90 日	1.5 mg で開始 3.0 ~ 3.5 mg で維持 1.7 mg % 米 6 ~ 1.5 mg %
7 K. I. ♀ (名城病院)	6 日	3.0 mg %	28 日	5.0 mg で開始 7.0 ~ 5.0 mg で維持 4 ~ 1.5 mg %
8 K. T. ♂ (北 大)	80 日	4.0 mg %	90 日	4.0 mg で開始 4 ~ 1.2 mg %
9 A. A. ♀ (久留米大)	50 日	4.4 mg %	67 日	1.5 mg で開始 6.0 ~ 4.0 mg (6 カ月 まで) 4.0 ~ 3.0 mg (6 カ月 以後) 正 常 以 下 米 8 ~ 1.0 mg % 4 ~ 1.2 mg %
10 G. S. ♂ (東北 大)	80 日	3.6 mg %	88 日	2.0 mg で開始 4.5 ~ 5.0 mg で維持 0.4 mg % 米 6 ~ 1.5 mg %
11 K. H. ♀ (愛知コロニー)	7 日 16 日 22 日	6 ~ 8 mg % 2.0 mg % 3.2 mg %	35 日	1.8 mg で開始 8.0 ~ 1.4.0 mg で維持 1 mg % 以下 米 4 ~ 1.2 mg %

米 フェニルアラニン欠乏症状出現

表5. PKUの早期治療効果

症例	治療開始時	身体発育	D Q	脳波所見
H. T.	15日	正常(3才)	113(3才)	正常(3才)
R. A.	38日	正常(1才)	105(4カ月)	境界領域(5カ月)
N. Y.	31日	正常(2才)	100(9カ月)	正常(8カ月)
T. U.	50日	正常(1才)	130(2才)	正常(2才)
Y. N.	33日	正常(2才)	108(2才)	正常(2才)
H. I.	90日	正常(3才)	100(3才)	正常(2才)
K. I.	28日	正常(1才)	118(1才)	正常(1才)
K. T.	90日	正常(2才)	93(2才)	正常(2才)
A. A.	67日	正常(2才)	88(2才)	正常(1才半)
G. S.	88日	正常(3才)	95(3才)	正常(3才)
K. H.	35日	正常(7カ月)	正常範囲(7カ月)	

表6. フェニルアラニン欠乏症の出現

症例	PA 摂取量 (mg/kg/day)	PA欠乏症状 出現時期	フェニルアラニン欠乏症				
			食欲不振 不機嫌	体重増加 不良	低蛋白血症 (血清蛋白)	貧血 (血色素)	その他
1	40 mg	治療開始後 15~30日	+	+	+(5.3g%)	+(9.5g%)	
2	17 mg	治療開始後 20~45日	+	+	+(5.0g%)	+(10.5g%)	下痢・嘔吐 骨 線上くる病様所見
3	45 mg	治療開始後 15~30日	+	+	+(5.2g%)	+(9.1g%)	下痢
4	45 mg	治療開始後 10~30日	+	+	+(5.0g%)	+(10.1g%)	
5	20 mg	治療開始後 10~20日	+	+	+(4.9g%)	+	
6	15 mg	治療開始後 10~20日	+	+	+?	±	
9	15 mg	治療開始後 10~45日	+	+	+(5.2g%)	+(8.8g%)	脱毛
10	20 mg	治療開始後 7~15日	+	+	+?	+	湿疹
11	18 mg	治療開始後 7~10日	+	+	-	-	

表7.

	血中PA4~15%に維持し得たPA摂取量 (mg/kg/day)								治療開始時期	治療効果 (DQ)
	0~3ヵ月	3~6ヵ月	6~12ヵ月	1~2才	2~3才	3才以上				
H. T.	70~50	50~45	40~35	35~30	30~25	25			15日	113 (3才)
R. A.	50~40								38日	105 (4ヵ月)
N. Y.	70~50								31日	100 (9ヵ月)
T. U.	60								50日	130 (2才)
Y. N.	50~45	50~40	40~30	30~20					33日	108 (2才)
H. I.		35~30	35~30	30~25					90日	100 (3才)
K. I.	70~50	60~40	50~30						28日	118 (1才)
K. T.		40	40~35	30~25	25				90日	93 (2才)
A. A.		60~40	40~30	40~30					67日	88 (2才)
G. S.		50~45	50~45						88日	95 (3才)
K. H.	140~80								35日	正常範囲 (7ヵ月)
S. N.		40							4ヵ月	90 (11ヵ月)
M. S.			45~35						7ヵ月	30 (7ヵ月)
H. I.			40						9ヵ月	64 (4才8ヵ月)
A. N.			40						10ヵ月	51 (1才6ヵ月)
I. I.			50	30					10ヵ月	62 (1才2ヵ月)
N. S.			50	45~40	40~35	35~30			11ヵ月	121 (6才)

表 8. ガラクトース血症

	症 例	発 症	臨 床 症 状	検 査 所 見
1	N.N. ♂ (大阪市大)	3日目	出生時、正常。 哺乳と共に元気がなくなり、 哺乳力不良、発熱、黄疸増 強し、大泉門膨隆、肝腫大、 けいれん、脱水著明	髄液混濁、細胞増多 (大腸菌検出) 肝機能 GOT 170, GPT 115 TTT 1.7, ZTT 7.2 ビリルビン 27.1mg% (4日) (直ビ 7.7) 尿 ニーランドル (卅) テストープ (-) アミノ酸尿 (-) (4日)
2	H.M. ♂ (大阪市大)	3日目	第1子は生後14日目に脱 水と黄疸で死亡。 哺乳力不良、黄疸増強 肝腫大、脱水症状	ビリルビン 23.2mg% (8日) (直ビ 5.8) GOT 344, GPT 134, TTT 40 尿 クリニテスト (卅) テストープ (-) アミノ酸尿 (+) 汎発性 (8日)
3	C.O. ♀ (名城病院)	新生児期	黄疸増強、嘔吐、体重増加 不良、肝腫大	ビリルビン 5.75mg% (1カ月) GOT 186, GPT 46, CCF (卅) 尿 還元糖反応 (卅) テストープ (-)
4	R.S. ♀ (名城病院)	新生児期	1カ月健診時：体重増加不 良、哺乳不良 (新生児黄疸高度)	ビリルビン 1.1mg% (32日) GOT 62, GPT 39 尿 ニーランドル (卅) テストープ (±)
5	S.T. ♀ (東北大)	20日	腹部膨満、肝腫大	尿 ニーランドル (卅) テストープ (±) 汎発性アミノ酸尿
6	K.T. ♂ (弘前大)	新生児期 以後	新生児黄疸通常 体重増加不良、次第に肝腫 大、黄疸出現65日目に口 腔、肛門部より出血	74日目 GOT 130, GPT 33 ビリルビン 5.9mg% (直3.5) 尿 クリニテスト (卅) テストープ (-)

表9. ガラクトース血症の治療効果

症例	診断時	治療開始時	治療乳	治療効果					
				身体発育	DQ	肝機能	尿細管障害	白内障	脳波
1	30日	45日	ラクトレス ミルク	正常範囲 (4才)	51 (4才)	正常化 肝腫縮少	(-)	(-)	局所性棘波 及び高圧徐波 (3才6カ月)
2	11日	12日	ボンラクト	正常範囲 (3才4カ月)	93 (3才4カ月)	"	"	(-)	正 常 (3才4カ月)
3	40日	47日	ボンラクト	正常範囲 (3才2カ月)	106 (3才2カ月)	"	"	治療前 治療により	正 常 (3才)
4	45日	50日	ボンラクト	正常範囲 (4才)	106 (4才)	"	"	治療前 現 在	棘波残存 (4才)
5	80日	85日	ボンラクト	正常範囲 (2才)	100 (2才)	"	"	治療前 消失せず	正 常 (2才)
6	75日	80日	ラクトレス ミルク および ボンラクト	正常範囲 (2才)	94 (2才)	"	"	(-)	正 常 (2才)

↓ 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. 研究目的

先天性代謝異常症の中にはフェニルケトン尿症(PKU)およびガラクトース血症(GS)を始めとして早期発見早期治療により知能障害等の重篤な症状の発現を防止得ることが知られている。心身障害予防の一環として厚生省では PKU、GS、楓糖尿病、ホモシスチン尿症、ヒスチジン血症の5疾患を対象として新生児集団スクリーニングを実施すべく準備中である。本計画の実施に当り之等疾患の治療基準を設定することが本研究の目的である。