

先天代謝異常スクリーニングに関する研究

分担研究者

東芝中央病院
国立神経センター心身障害診断研究部

森 山 豊
成 瀬 浩

研究協力者

慈恵医大小児科
北大小児科
国立神経センター疾患第二研究部
大阪市立小児保健センター
名城病院小児科
日本大学医大小児科
岡山大脳代謝研
日本母性保護医協会
東大小児科
東北大小児科
国立国府台病院
熊本大小児科
大阪大小児科
久留米大小児科
名古屋市立大小児科

青 木 菊 磨
荒 島 真 一 郎
有 馬 正 高
大 浦 敏 明
川 村 正 彦
北 川 照 男
高 坂 陸 年
味 淵 政 人
鈴 木 義 之
多 田 啓 也
皆 川 進 郎
松 田 一 百
藪 内 文 治
山 下 雄 郎
和 田 義 郎

今年度の当研究班は、3つの課題について研究を行なった。

以下各々の課題毎に、研究内容を説明する。

第I課題：現在実施されている代謝異常スクリーニング法の改善

現在、既に各地において、PKU、ガラクトース血症、メイプルシロップ尿症（以下MSUDと略）、ホモシスチン尿症、ヒスチジン血症の5種類に対して、新生児スクリーニングが実施されている。アミノ酸についてのスクリーニングとしては、現在、ガスリーによるBIA（細菌成長阻止法）が行なわれているが、BIA法は、判定は主観の入り得る方法であり、試薬の調整もむずかしく、技術者の熟練が必要であり、自動化は困難である。そのために、BIAに代わる、自動化し得るアミノ酸の微量定量法の研究が行なわれた。

成瀬は、味の素中研鈴木直雄、大浦敏明、荒島真一郎の協力のもとに、乳酸菌を用いたアミノ酸の超微量分析法の開発を行っており、既に濾紙上血液の3mmディスクのものをを用い、フェニールアラニン、チロジン、ヒスチジン等のスクリーニングが可能であることを報告した。ただ今迄の方法では、血液を120℃ 3分間加熱することが必要であり、加熱によりアミノ酸が分解する可能性があるため、今回は、乳酸菌が生成する乳酸を電位差計を用いて測定する方法を研究した。それにより未加熱のフェニールアラニン、ヒスチジン、チロジンの測定が可能となった。

多田は、館田らと共に、やはりこの乳酸菌法によるアミノ酸の微量定量を研究しており、今年度

は、血清の微量を用いて、ヒスチジン、ロイシン、メチオニンの測定法の確立の研究を行ない、成功した。

成瀬らは、また3mmディスク中の微量血液を用いて、アミノ酸自動分析計によるアミノ酸定量に成功した。テクニコン社MAS型の機械を用いて、OPT法による蛍光測定により、3mmディスク中の全アミノ酸の分析に成功した。しかも、この方法は、1日に20~60検体/1カラムの分析が可能である。現在の4種類のアミノ酸異常症のスクリーニング、精密検査、治療モニター等に使用し得る。

次にヒスチジン血症と関連して、ウロカン酸の検出方法の新法が、川村と名古屋衛研の藤村により報告された。ヒスチジン血症のスクリーニングとして、現在はヒスチジンの測定が求められているが、最近の研究により、ヒスチジンの測定以外に、ウロカン酸の存在しないことを確める事が必要とされるにいたった。既存の方法は5mmディスク2枚を用いているが、川村らは、フローレスカミン、あるいは、OPTによる蛍光測定により、3mmディスク1個でウロカン酸の検出が可能な方法を考案した。この方法は、早速他の班員により追試を受けている。

ヒスチジン血症は、現在多数の症例が発見されているが、その中の軽症のものは、必ずしも治療の必要はないと言われる。そのために、ヒスチジン血症の確定診断法、その程度分類などについてより詳細な研究が必要である。青木らは、皮膚角質層を用いて、ヒスチダーゼ活性を測定し、ヒスチジン血症の診断を確立する方法を研究中である。また、山下らは、ヒスチジンを負荷し、尿中のフォルミノグルタミン酸(FIGLU)、および血中のウロカン酸測定法による精密検査法について報告した。また、高坂らも同様の方法を行ない、その効用を述べている。鈴木らも、ヒスチジン血症の診断に、ウロカン酸の判定の必要性を強調している。

ガラクトース血症に関しては、名古屋衛研の藤村らにより、新しいガラクトース測定法が発表され、多数のスクリーニングセンターで追試を受け、その効果を認められたが、成瀬らは、藤村らと共に、3mmディスク中のガラクトースおよびガラクトース-1-リン酸を測定する方法の自動化を研究し、成功した。

第II課題：新しいスクリーニング法の開発

現在実施されている5種およびクレチン症以外にも、今後スクリーニングが実施されるべき、重要な疾患が少なくない。まず第一は、チロジン血症である。現在BIAでもチロジン測定が可能だが、比較的再現性に乏しく、全国実施のためには多少問題がある。和田らは、鈴木と共に乳酸菌法によるチロジン測定法を確立した。現在は血清にのみ応用可能である。更に名古屋地区でのスクリーニング中より発見された高チロジン血症の例をまとめ、肝機能障害、一過性チロジン血症などと共に、1例のチロジン血症を発見したことを報告した。

また、北川らは、チロジン血症のスクリーニングを行ない、 16 mg/dl 以上の高いチロジン値を示す症例のみを追求すれば、治療効果の期待し得る、チロジントランスアミナーゼ欠損によるチロジン血症（Richner-Hanhart型）の発見が可能であることを報告している。チロジン血症を新しく、スクリーニングプログラムに加えるか否かについては、目下検討中であり、早急に当研究グループの意見をまとめる所存である。

次に、昨年来ウィルソン氏病のスクリーニングも研究の課題となっている。有馬は、東邦大小児科青木らと協力し、ウィルソン氏病、Menkes kinky hair 病のスクリーニングを行なっており、更に荒島も、免疫学的方法により、ウィルソン氏病のスクリーニングについて研究中である。ただ新生児期にスクリーニングを行なうべきか、あるいは乳児期にスクリーニングを行なうべきかについて、見解が一致していないので、その点を検討中である。これらの疾患は、その頻度が少なくないために、今後のスクリーニング法の開発が重要である。

大浦らは、高アルギニン血症の新しいスクリーニング法を研究し、3万人の新生児について、テストを行なったが、まだ患者は発見されていない。しかし、保因者を発見することに成功し、保因者頻度から、4万人にひとりの高アルギニン血症が存在する可能性を示唆した。この疾患も可能性があるので、早期発見法の開発が大切である。

松田らは、Ⅱ型高脂血症のスクリーニングについての研究を行なった。この疾患は、幼児期から冠動脈への脂質の沈着があるために、早期発見・早期治療が大切とされている。2 μl の血清でも使用可能な方法であり、今後の検討が期待し得る。

藪内らは、糖蛋白の代謝異常症を発見するための方法を検討した。尿中の糖蛋白を、薄層クロマトグラフより分離し、半定量を行なう方法である。濾紙に尿をとって、スクリーニングすることも可能である。これらの疾患は、ライソゾーム酵素欠損によるもので、最近の研究の進歩により、治療の可能性も出てきており、今後の研究の発展が期待される。

第Ⅲ課題：代謝異常スクリーニング体制の研究

代謝異常スクリーニングは、研究成果が、広く現実に応用されることが大切であり、そのシステムの研究も重要である。

ガスリー法による採血は、急速に全国に普及しつつあるが、これに伴う問題について、森山、五味淵、皆川らは、採血を行なう産婦人科医の間での問題点についての調査を行なうと同時に、次々と発生する問題についての現実的処理を行なっている。採血に関しては、5～7日目に、足臑外縁部からランセットで採血する方法が定着したことが判明した。しかし、発見した患者を、精密検査を行ない、治療するための施設に紹介する場合に、依頼すべき施設が自県内になく、問題があるところが存在し、その他の発見以後の対応策がまだ万全ではないことが判明した。この点は、わが

国のスクリーニング体制の中での一つの弱点と思われるので、今後関係方面と協力し、改善する必要がある。

次にスクリーニングを行なっているおりの検体処理後の情報処理、採血した医師への通信のためにコンピューターを導入する所が増加しつつある。諸外国では、スクリーニングを行なっている、正常者には結果を知らせていないが、わが国では、全例について報告を行なう習慣がある。このために、検体数の多い所でコンピューター導入が考えられているが、これに伴う問題もあり、当研究班としては、この問題についての小委員会をつくり検討を行なうこととなった。

スクリーニングを行なう上で、最も重要な事は検査の正確さである。このために一昨年より、スクリーニングの精度管理が実施されている。我々は、実際の精度管理実施機関である日本公衆衛生協会に協力し、精度管理の研究を行なっている。このシステムに関しても、成瀬・大浦を中心として検討が続けられており、今後の発展が期待される。

精度管理の一部として、スクリーニングで発見もれの症例の有無の追究も重要である。当研究グループ員は、各地域で、代謝異常の研究の中心的存在であるので、今後外来その他で、前記の5疾患の患者が発見された場合、スクリーニングで発見されていたか否かについて調査することとなっている。

次に現在の代謝異常スクリーニング用の採血用紙については、クレチン症のスクリーニングの導入に伴ない、印刷様式の変更が必要となってくる。この問題については、当研究班の中でも検討中であるが、できるだけ早くクレチン症スクリーニング研究班、スクリーニングを実施している技術者等との打合わせが必要と思われる。

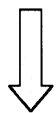
ガスリー法実施上の問題点

日本母性保護医協会

森	山	豊		
五	味	淵	政	人
皆	川	進		
○黒	島	淳	子	

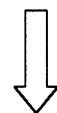
はじめに：先天代謝異常スクリーニング、ガスリー法は、検査に要する費用が公費負担となったことから、全国的な普及を見ているが、その実施にあたり、採血方法、用紙の郵送・結果の伝達・精密検査・治療、さらに、これから発生すると思われる医療事故等に関し、当協会全国支部及び産科医療施設に対し、アンケート調査をしたので報告する。

調査目的：実際の実施にあたり、微量の検体で、より確実な結果を得、全新生児を対象に、もれ



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



第1課題:現在実施されている代謝異常スクリーニング法の改善

現在、既に各地において、PKU、ガラクトース血症、メイプルシロップ尿症(以下 MSUD と略)、ホモシスチン尿症、ヒスチジシ血症の5種類に対して、新生児スクリーニングが実施されている。アミノ酸についてのスクリーニングとしては、現在、ガスリーによる BIA(細菌成長阻止法)が行なわれているが、BIA 法は、判定は主観の入り得る方法であり、試薬の調整もむずかしく、技術者の熟練が必要であり、自動化は困難である。そのために、BIA に代わる、自動化し得るアミノ酸の微量定量法の研究が行なわれた。