

## I. 研究目的

先天性代謝異常症の中には、フェニールケトン尿症(PKU)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疾患が少なくない。厚生省では心身障害予防の一環として、昭和52年よりPKU・メープルシロップ尿症・ホモシスチン尿症・ヒスチジン血症及びガラクトース血症の5疾患を対象として新生児マス・スクリーニングを全国的に実施している。

本研究は、これらマス・スクリーニングにより発見された症例の追跡調査を行い、治療効果の確認ならびに治療法の改善を目的とするものである。

## II. 研究方法

昭和50～56年度の班研究により全国より集めたフェニールケトン尿症・メープルシロップ尿症・ホモシスチン尿症・ヒスチジン血症及びガラクトース血症の早期治療例についてその後の追跡調査を行った。更に、昭和57年に新しく新生児マス・スクリーニングにより発見された症例を加え、診断時の血中アミノ酸値、治療中の摂取アミノ酸量と血中アミノ酸値、身体発育、発達指数、脳波所見その他の臨床症状ならびに臨床検査所見について詳細に調査した。

あわせて、食事療法や薬物療法を行った高フェニールアラニン(Phe)血症高メチオニン(Met)血症についても同様の調査を行った。更にヒスチジン血症については、患児の両親及び同胞の血中ヒスチジン(His)値の測定を行い、その中から発見された未治療のヒスチジン血症の両親例及び同胞例についても調査を行った。

本研究においては、3歳未満は津守・稲毛式によりDQ測定を行い、3歳以後は主としてWISC法を用いてIQ測定を行った。

## III. 研究成績及び考察

フェニールケトン尿症：昨年までの追跡例55例に、新しく発見された18例を加え、計73例について調査を行った。表1はその要点をまとめたものである。生年月日を各年度毎にまとめると、昭和52年毎に行政レベルでスクリーニングが開始される以前の症例が10例、52年度に発見された症例が3例、53年度が10例、54年度が18例、55年度が14例、56年度が14例、57年度が4例であり、内2例は現在食事療法を必要としなくなった症例である。

診断時血中Phe値は20-60mg/100mlの間に分布しているが、調査した72例中86%にあたる62例では治療前血中Phe値が30mg/100ml以上と著明な高値を示していた。又治療開始は7日目より90日目までの間におこなわれているが、新生児マス・スクリーニングによって発見された症例は全例35日以内、平均生後20日目という極めて早い時期に食事療法が開始されている。

身体発育は全例正常、脳波は51例について測定されており、46例は正常脳波であった。又1例は棘波を、1例は鋭波を認めているがけいれん発作の認められた症例は熱性けいれんをおこしている一例のみであった。

血中Phe値を治療レベル(治療指針では乳児期：4-8mg/100ml、幼児期4-12mg/100ml)に維持するに必要なPhe量は症例により異なるが、1歳以後摂取Phe量25mg/kg/day以下という、ごはんやパ

ンなどの主食をも制限し、新生児マス・スクリーニング計画にあわせて開発普及したでんぷん麵やフェニールアラニン除去ミルクなどを使用し、食事内容については調味料等に至るまで細かく計算をおこない極めてきびしい制限を加えなければ血中Phe値をコントロールできない症例が68例中32例(47%)も認められた。しかしながらこれらの症例でも、主治医と患者家族の地道な努力により、血中Pheは概ね15mg/100ml以下にコントロールされており、これらの努力の結果本症患者における知能発達は良好な結果を得ている。すなわち生後5カ月から5歳にかけてDQが測定された62例中59例はDQ値90以上と正常の知能発達をとげており、又異常を示した3例も生後6カ月でDQ84、7カ月でDQ80、1歳10カ月でDQ84とごく軽度の低下を認めるのみであった。次に3歳から9歳にかけてIQが測定された15例でみると、IQ値は全例89以上と極めて良好な結果となっており、本症に対する治療が成功しつつあることが確認された。

高フェニールアラニン血症：昨年までの追跡例15例に、新しく発見された5例を加え、計20例(良性15例、悪性5例)について調査を行った(表2)。

良性高Phe血症と診断された15例中9例では、現在食事療法なしでも血中Pheは治療レベルに維持される年齢に達しており、治療期間は生後6カ月までが1例、1歳までが4例、2歳までが2例、4歳までが2例であった。又6例は生後3カ月から2歳にかけて摂取Phe量35-70mg/kg/dayの食事療法により血中Phe値は良くコントロールされており、身体発育は15例全例で正常、脳波も測定した10例全例正常であった。更にDQ及びIQでみても測定値は全例88-137の間に分布しており本症患者における知能発達は極めて良好な結果を得ている。

他方症例4、5、症例9、10及び症例15の5例は、Phe制限のみでは正常の知能発達が期待できず、薬物療法との併用により始めて精神運動の発達が期待されるテトラヒオプテリン(BH<sub>4</sub>)欠乏症(悪性高Phe血症)と診断された症例である。診断確定後全症例に対し5HTP、L-Dopa及びBH<sub>4</sub>の投与がおこなわれており、5例中4例については著しい臨床症状の改善を認めている。すなわち症例4は、1歳2カ月時定額も不能であったが薬物療法後定額、坐位も可能となり、DQも7カ月時30から5歳6カ月時IQ52と改善している。症例5も7カ月時四肢を硬くする発作を認め定額も不安定、DQも56と低値であったが、薬物療法開始後は発作も消失し、IQも4歳2カ月時82とほぼ正常化するに至っている。症例9は1歳児寝返り、坐位不能と3-4カ月程度の発達であったが、治療開始後は寝返り・坐位・這い這い可能となり、2歳5カ月時DQ73まで回復している。症例15は7カ月時四肢を硬くする発作が認められていたが、薬物療法併用後は発作の消失を認めており、DQも1歳8カ月時90と正常範囲内の発達を示している。他方症例10では薬物療法開始後表情が豊かになり、あやすと笑い、手で物をつかめるようになり、身重・体重の増加も良好となったものの、眼球を固定し、舌を出し入れし、後弓反張様の姿勢をとる発作の消失には至らず、喘鳴も持続、1歳4カ月時急性肺水腫の為死亡するという不幸な転帰に至っている。

メーブルシロップ尿症：昨年までの追跡例9例中死亡した症例10を除く8例に、新しく発見された3例を加え、計11例について調査した。

今年新しく発見された症例12, 13の2例は新生児期哺乳力の低下や意識レベルの低下など重篤な症状を認めていたが、診断確定後腹膜灌流や交換輸血により救命に成功、以後臨床症状の改善を認めている。又症例11は治療開始時点では特に臨床症状の出現を認めていないが、その後特にメープルシロップ様の尿の異臭を認めている。しかし2歳6カ月現在までにアシドーシス発作に至ることなく順調に治療がおこなわれた結果現在会話が可能と正常な発達を示している。又昨年までの追跡例中症例2-4, 症例7及び症例9の5例はその後時にアシドーシス発作の為入院治療を必要とするものの比較的順調に治療がおこなわれており、発達指数でみても全例80以上と良好な発達を示している。他方症例8は、その後の検討の結果典型的なメープルシロップ尿症ではなく、E<sub>3</sub>欠損症による高乳酸血症と診断された本症の亜型であるが、その後アシドーシス発作の頻発を認め、CT上でも基底核に対象性低吸収領域の出現を認めており、1歳9カ月時アシドーシス発作の為死亡している。

為死亡している。

ホモシスチン尿症：昨年までの追跡例2例に、新しく発見された4例を加え、計6例について調査を行った(表4)。

症例4は、一昨年度報告した症例1と同様新生児期に急激な経過をとり死亡した症例である。すなわち症例4は初診時血中Met値が16-20mg/100ml, 血中ホモシスチン(Homo)値はtrace, 尿中Homo排泄量は1.1mg/day, 尿のニトロプルシッド反応陽性より本症と診断されている。本症例に対し生後20日目よりビタミンB<sub>6</sub>が投与され、その後食事療法も併用されていたが、生後36日目より急激に呼吸困難, チアノーゼをきたし、種々の治療を行うも効果なく、3日間の経過で死亡、剖検にて著明な肺出血が認められ、これが死因と考えられている。

他方症例2, 3及び症例5-7の5例は、新生児期全身状態の悪化を認めず、治療が順調におこなわれている症例であり、身体発育は全例正常、眼科的にも全例異常を認めていない。又4例で測定した脳波でみても全例正常であり、発達指数でみてもDQ値88-136と全例正常範囲内の発達を示している。

次に血中Met値を治療レベル(治療指針では1mg/100ml以下)に維持するに必要な摂取Met量を見ると、症例3が2歳時10-15mg/kg/day, 症例6が6カ月時20mg/kg/day, 症例7が6カ月時15mg/kg/dayとかなりきびしい制限を必要とする症例が多く、症例5の場合には1歳以後血中Met値のコントロールが不良となっている。なお本症例の場合食事療法再強化の為現在入院の上食事指導をおこなっていると報告されている。

高メチオニン血症：昨年までの追跡例7例に、新しく発見された2例を加え、計9例について調査した(表5)。

全例蛋白制限食及び低Metミルクの使用により血中Met値もコントロールされており、身体発育、肝機能、脳波所見、発達指数に異常を認めていない。なお症例1及び症例2の2例では、酵素活性測定により肝methionine adenosyltransferase欠乏症による高Met血症と確定診断されている。

ヒスチジン血症：昨年までの追跡例 660 例中、本症が否定された 3 例を除く 657 例に、新しく発見された 182 例を加え、計 839 例について調査を行った。839 例中男児は 425 例 (50.7%) 女児は 414 例 (49.3%) であり、男女差は認められなかった。生年月日を年度毎にみると、昭和50年度生まれが 1 例、51年度が 3 例、52年度が 55 例、53年度が 168 例、54年度が 209 例、55年度が 168 例、56年度が 164 例、57年度が 71 例であった。

診断時血中ヒスチジン (His) 値は 5-30mg/100ml の間にあり、血中ウロカン酸はほぼ全例陰性であった。低 His 食による食事療法は診断時血中 His 値が 15mg/100ml 以上の症例はほぼ全例に、又血中 His 値が 6-15mg/100ml の症例では case by case により試みられており、昭和56年10月までに発見された症例の場合には全体の約70%の症例について診断確定後食事療法が開始されていた。昭和56年11月に本症に対する治療指針として「空腹時血中 His 値が、15mg/100ml を越える症例を食事療法の対象とする」との改訂案が発表された以後の症例の場合には、治療基準が緩和された結果新生児期より食事療法を必要とする症例は全体の約40%に低下していた。更に新生児期より食事療法が始められた症例の場合でも、離乳期以後は高蛋白食を制限し、低ヒスチジンミルクを併用する程度の緩やかな制限のみで血中 His 値を十分にコントロールしうる症例が大多数を占めていた。又チャレンジ食テスト (治療を中断し、普通食を 7 日間与えて血中 His 値を測定し、治療継続の必要の有無を判断する) の結果 1-2 歳頃より食事療法を中止しうる症例も多数認められており、昭和57年度の調査がおこなわれた時点で食事療法が継続されていた症例は、調査数 763 例中約13%にあたる98例にすぎなかった。

身体発育は全例正常、脳波は 138 例に実施されており、117 例 (85%) が正常所見、棘波などの異常を認める症例が 7 例、軽度異常が 14 例であった。DQ 又は IQ は現在までに 588 例について測定されており、97.4%にあたる 573 例は DQ 又は IQ 85 以上と正常の発達を示していた。又 DQ 又は IQ 低値であった症例は、母親の IQ 低値が発達遅延の原因であると考えられた 2 例や小発作てんかんを合併した 1 例及び両親が外国人であり母親ですら日本語の理解が充分でない 1 例等を含んでも 15 例にすぎず、本症患者の知能発達は極めて良好であることが確認された。

次にヒスチジン血症患児の両親及び兄弟の血症 His 値の測定を行い、88 例のヒスチジン血症の両親例及び同胞例を発見した。これらの症例の血中 His 値は 5-15mg/100ml の間に分布していた。88 例中 IQ の測定がおこなわれたのは 36 例であり、その測定値は 84-134 と全例知能発達正常と判定された。又 DQ のみの測定がおこなわれていたのは 13 例であり、母親の IQ が 65 と低値の為 3 歳 7 カ月時 DQ 82 であった症例を除けば全例 DQ 88 以上と正常範囲内の発達を示していた。更に IQ の測定がおこなわれていないが、主治医よりみて知能正常と判定された症例を加えると、ヒスチジン血症に知能障害を伴う頻度はかなり低いものと推定されるが、今後更に IQ の測定を精力的に行い、本邦におけるヒスチジン血症と知能障害の合併頻度について検討を続けてゆきたいと考えている。

ガラクトース血症：昨年までの追跡例 29 例中、死亡した症例 30 と一過性高ガラクトース血症と診断された症例 16, 23, 24 の 3 例及び UDP-Gal-4-Epimerase 欠損症のヘテロと診断された症例 17 の 5 例を除く 24 例に、新しく発見された 18 例と一時期追跡不能であった症例 1 を加え、計 43 例について調査をおこなった (表 6)。43 例中 Gal-1-P-Uridyltransferase 欠損症 (I 型) が 13 例、galactoki-

nase欠損症(Ⅱ型)が1例, UDP-Gal-4-Epimerase欠損症(Ⅲ型)が16例, Galactosemia/Duarteのcompoundが一例, タイプ未定で現在治療継続中の症例が7例であった。なお追跡例中5例はチャレンジ食テストの結果により一過性高ガラクトース血症と診断されている。

Ⅲ型を除く全症例に対し乳糖を含まないミルク及び離乳食による食事療法がおこなわれており, 身体発育は全例正常であった。又発達指数は23例について測定されているが新生児期化膿性髄膜炎を合併した症例1と心疾患を合併している症例10の2例を除くと全例正常範囲内の発達を示していた。脳波は19例について測定されているが, Ⅰ型の症例1及び症例2の2例に棘波を, 又症例4に鋭波を認めており, 白内障も同様に症例4及び症例5で認めているが両症例共手術の適応に至るほどの進行は認めていない。

#### Ⅳ. 結 語

先天性代謝異常症のマス・スクリーニングにより発見された症例の治療経過について追跡調査を行った。調査対象例はPKU73例, 高Phe血症20例, メープルシロップ尿症11例, ホモシスチン尿症6例, 高Met血症9例, ヒスチジン血症839例, ガラクトース血症43例, 合計1001例であり, PKU・高Phe血症・メープルシロップ尿症・ホモシスチン尿症及びガラクトース血症の5疾患については昭和52年度より56年度までにマス・スクリーニングにて発見された全症例について調査を行った。いずれも若干の例外を除いては身体発育・発達指数・脳波所見その他の臨床検査所見は概ね正常範囲内にあり, 治療は順調におこなわれていることが確認された。

しかしながら, 今後の長期追跡調査が新生児マス・スクリーニング計画を成功させる為にも是非必要であると考えられる。又今後の大きな課題として, ①B<sub>6</sub>欠乏症に対する鑑別診断体制を早急に確立し, 本症の早期発見, 早期治療につとめる。②ヒスチジン血症患児に対する追跡調査並びにヒスチジン血症の両親例及び同胞例への計画的調査により本症に対する治療法を確立する。の2点が極めて重要であるとの指摘がなされた。

#### 文 献

- 1) 多田啓也他: 先天性代謝異常症の治療指針—新生児マス・スクリーニングの対象疾患 日本小児学会誌 81, 840, 1977
- 2) 厚生省心身障害研究班, 多田啓也他: ヒスチジン血症の治療指針の改訂について 日本小児科学会雑誌 84, 599, 1980
- 3) 厚生省心身障害研究班, 多田啓也他: ヒスチジン血症の治療指針の改訂について 日本小児科学会誌 85, 1634, 1981
- 4) Keiya Tada et al: Intellectual development in patients with untreated histidinemia J. Ped 101, 562, 1982

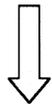
本研究にあたり, 貴重な資料を御教示いただいた以下の先生方に深甚な謝意を表します。また, 各地区のスクリーニング担当の行政の方々にも併せて謝意を表します。

北海道大学 川口真男  
札幌医科大学 大柳和彦  
青森県立中央病院 青山卓生, 工藤協士  
岩手医科大学 高砂子祐平  
秋田大学 高田五郎, 小野寺仁主  
山形大学 横山新吉, 斎藤 徹, 菊田芳克, 吉村 , 中井 , 米野 , 檜山 , 森谷直樹  
東北大学 今野多助, 成沢邦明, 石沢志信, 早川 洋  
日本大学 大和田操, 崎山武志, 近藤和喜夫  
都立清瀬小児病院 土屋 裕  
国立小児病院 日比 晶, 内藤春子  
東京慈恵会医科大学 衛藤義勝, 梅沢房代  
東京医科大学 有瀧世界爺  
東京都中林産婦人科 中林信一  
筑波大学 中村了正  
下館市民病院 滝沢鷹太郎  
伊勢崎市民病院 松井 晶  
千葉大学 高柳正樹, 大竹 , 正岡  
埼玉小児センター 関口 茂  
神奈川県子ども医療センター 岩本弘子, 三宅  
横浜市立大学 三宅捷太, 大久保慎一  
北里大学 大山宜秀  
東海大学 岩垣浩之  
昭和大学藤ヶ丘病院 山口正己, 埴 弘道  
国立横浜病院 奥平昌彦  
神奈川県総合リハビリ病院 熊谷公明  
茅ヶ崎市民病院 鈴木宏平, 永淵成夫  
山梨県立中央病院 横山 宏  
信州大学 竹内 慎, 安井  
新潟大学 浅見 直  
富山県立中央病院 石黒和正  
石川県立中央病院 大木徹郎  
金沢大学 佐藤 保, 平谷美智夫  
金沢医科大学 高橋弘昭  
福井県川口小児科 小林文雄

長野赤十字病院 川勝岳夫  
静岡こども病院 近藤昌子  
浜松医科大学 竹内 晃, 本郷輝明, 小林 順  
名城病院 高島芳樹  
名古屋市立大学 和田義郎, 森下秀子, 伊藤 仁  
愛知心身障害者コロニー 岡田喜篤, 黒柳 允男  
名古屋市聖霊病院 藤掛守彦  
岐阜大学 多賀俊明  
高山赤十字病院 松浦章雄  
三重大学  
市立四日市病院 岡田 暹  
大阪市立小児保健センター 長谷 豊, 山本裕子, 福田優子, 大笹幸伸, 多木秀雄  
大阪市立大学 岡山逸人  
大阪労災病院 林 正樹  
滋賀医科大学 大矢紀昭  
京都大学 須藤正克, 重松陽介  
京都府立医科大学 衣笠昭彦  
国立舞鶴病院 佐藤典子, 小椋香苗  
奈良医科大学 三上定昭, 嶋 裕子, 吉川 昇, 大久保 , 吉本 , 中島  
神戸大学 児玉莊一, 郷司克己, 高島  
神戸市青木小児科病院 青木久夫  
神戸海星病院 国府 肇  
神戸市立中央市民病院 大倉完悦  
兵庫県立こども病院 松尾雅文, 竹峰久雄  
姫路赤十字病院 桜井 隆  
甲南病院 稲垣由子  
神戸市医師会 広瀬順子  
鳥取大学 安藤幸典, 岡島文男, 水戸 敬  
島根県立中央病院 中尾安次, 岩井義隆  
松江赤十字病院 太田 茂  
岡山大学 樋口譲二, 土肥  
広島大学 福田清貴  
福山市民病院 樋本 , 池田 , 真田  
山口大学 荻原啓二, 松尾清巧

香川小児病院 西川 清  
徳島大学 渡辺俊之, 伊藤道徳  
愛媛大学 渡辺雅愛, 貴田嘉一  
松山赤十字病院 永井信也  
高知県立中央病院 浜脇光範, 大村 勉, 久保西栄  
九州大学 松本 正  
福岡大学 猪方博子, 清水  
産業医科大学 山岸 稔  
北九州市立総合養育センター 原口宏久  
久留米大学 芳野 信, 渡利 寛  
佐賀県山口小児科クリニック 山口昌久  
長崎大学 林さわ子, 吉本雅昭, 福田  
熊本大学 北野昭人, 永田  
熊本赤十字病院  
熊本市市民病院 工藤  
宮崎医科大学 浜田恵亮  
鹿児島大学 柳田

(敬称略)



## 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)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疾患が少なくない。厚生省では心身障害予防の一環として、昭和 52 年より PKU・メープルシロップ尿症・ホモシスチン尿症・ヒスチジン血症及びガラクトース血症の 5 疾患を対象として新生児マス・スクリーニングを全国的に実施している。本研究は、これらマス・スクリーニングにより発見された症例の追跡調査を行い、治療効果の確認ならびに治療法の改善を目的とするものである。