

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

昭和 52 年度から全国的に実施されている新生児マススクリーニングテストは厚生省・各都道府県・検査機関・日本母性保護医協会・専門医療機関・各家庭など官民一体となった協力と努力の成果として昭和 57 年度にはほぼ 98% に達する受診率を挙げるに至った。その実施目的が「早期発見により将来患児や家庭を悩ませる心身発育障害を予防する」とあるのみで法的にも受検を義務づけられているわけでは無いにも拘わらず、上記の如き多数の新生児の検査をなし得た事実の陰には昭和 57 年秋に全国一斉にマススクリーニングがスタートするまでの約 10 年間に亘る研究者の地道な努力の積重ね、パイロットスタディの行われた地域でのパイオニア達の献身的な奉仕があって初めて実ったものであることを思い返す必要がある。

しかし、わが国での新生児に対するマススクリーニングの特徴は決して受検率の高さにばかり在るわけではない。全国的に統一され厳正な立場で続けられている精度管理、患児の長期追跡調査による治療法の評価、新しい類似疾患の発見と鑑別診断法の開発、保因者診断法の開発などにも努力が続けられ、そのいずれに対しても国際的に高い評価を勝ち得ていることはまことに心強いものである。

その結果、昭和 57 年度から昭和 57 年度末までに発見された先天代謝異常 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、若干の他疾患をも含む）の患児数は厚生省発表によれば第 1 表の如く 1,341 名にも上る。この数に含まれる中には精密検査で正常者と判定されたり、一過性のもので後に正常化したものも有るが、館田らの集計に従えば昭和 52 年度から昭和 56 年度までの確定診断された患児数は 966 名とのことであり、これに算入されていない昭和 57 年度の確定患者数を加えれば 1,000 名を越すことは確実で、マススクリーニングの成果は着々挙げられていると見てよいであろう。

しかし、それでは先天代謝異常に関する新生児マススクリーニングは既に完成されたもので、行政的にも 1 人立ちして歩き出したと考えてよいであろうか。昭和 52 年以降にまとめられた厚生省研究班報告書はマススクリーニングに関し数々の問題点が今もなお存在することを鋭く指摘している。その代表的なものを挙げれば、(1) 治療データの保存管理をどうするか、(2) 技

第1表 先天代謝異常マスキリーニング成績

年度	52	53	54	55	56	57	合計	通算発見率
フェニル ケトン尿症	6	20	30	23	19	14	112	1/69,600
メーブル シロップ尿症	0	5	0	6	5	1	17	1/458,800
ヒスチジン 血症	36	155	224	183	214	178	990	1/7,900
ホモシスチン 尿症	0	13	10	8	13	5	49	1/159,200
ガラクトース 血症	3	9	12	19	30	25	98	1/79,600
そ の 他	8	11	5	15	17	19	75	1/104,000

術者が交代した場合の技術水準を低下せしめない方策、(3) 今後の研修制度の確立、(4) ガラクトース血症診断法の統一、(5) 治療成績の評価方法の確立、(6) 治療データの集計は全国的に行う方がよいか、地域毎に行うべきか、(7) 母性フェニルケトン尿症の予防対策、(8) 悪性高フェニルアラニン血症診断法の確立、(9) 新しい疾患に対するスクリーニング法の開発、(10) 遺伝疫学的な問題に対する考え方を明示すること、等々である。

その1つ1つに対しては現時点では未だ十分な成案は出されていないが、これらの問題の中にはゆるがせに出来ない重要事項が各々に含まれている。昭和58年度から新しく発足した「マスキリーニングシステムに関する研究班」では当面の課題として上に挙げた事柄やそれと関連の深いものを取上げて研究を行い、国民の健康の基盤として小児保健の重要性、疾病の発症予防の意義をアピールすると共に、先天代謝異常の患者を不当に差別することなく快く受け容れるような社会作りに貢献することを目的として研究を進めて行く予定である。

(2) 研究班の組織

この研究のために以下の如き編成を行った。

① 先天代謝異常に関する研究 分担研究者 和田 義 郎

(A) 新生児マスキリーニングの体制に関する研究

成 瀬 浩 (国立神経センター)

五味 淵 政 人 (五味淵産婦人科医院)

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

北 川 照 男 (日 大 ・ 児)

青 木 菊 麿 (母子愛育会総合母子保健センター・児)

荒 島 真 一 郎 (北 大 ・ 児)

武 貞 昌 志 (大阪小児保健センター・精)

(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

大 浦 敏 明 (砂子療育園・児)

住 吉 好 雄 (横浜市大・産)

芳 野 信 (久留米大・児)

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

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

和 田 義 郎 (名市大・児)

折 居 忠 夫 (岐 大 ・ 児)

一 色 玄 (阪市大・児)

(F) 先天代謝異常の診断基準設定に関する研究

松 田 一 郎 (熊 大 ・ 児)

黒 田 泰 弘 (徳 大 ・ 児)

(3) 研 究 結 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

昭和 58 年度の研究課題の 1 つとして、マススクリーニングシステムの現状調査と問題点(成瀬)を取上げているが全国的なアンケート調査の結果は疑陽性のあと確認のための再採血依頼に対する反応が不十分であることが指摘され、また早期発見された患児のその後の経過について情報が欲しいとの意見が多く、多くの検査機関から寄せられている。精度管理の上では著しい向上が認められるが技術者交代の時期にレベルダウンさせないための研修が必要であることを指摘している。

海外諸国での先天代謝異常マススクリーニングの実態調査(五味淵)では 25ヶ国、57 施設からのアンケート回答を得、その分析により殆どどの国でも公費により公的機関によって検査が行われていることを明らかにした。対象とする疾患は国によって違うので今後は相互に検討がなされるべきであろう。

ガラクトース I 型の頻度が日本では殊更に低いので方法論的に問題がないかどうかの検討(川村)結果では高温多湿の気象条件も考慮してボイトラー法とペイゲン法を併用することが

望ましいと結論づけている。

(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

新生児マススクリーニングで発見された患児の長期に亘る追跡調査の結果集計（北川）は特殊ミルク安全開発委員会事務局で行えるよう準備中である。

今迄に発見され治療を継続している症例と昭和 58 年度に新たに発見された症例に関する調査（青木）は現在実施中であり、中間報告として前者 462 例と後者 115 例に関する資料を入手し得たとしている。

治療効果の評価（武貞）に関しては今回は対象をヒスチジン血症に限定して新しい評価方法の作成を試みている。初年度の研究結果からは小児行動質問表（B Suppl.-1 式）と乳幼児期異常行動歴との間に極めて高い相関が認められ新しい評価方法作成に役立つものと考えられる。

治療の可能な先天代謝異常の 1 つとしてウイルソン病（荒島）のあることは良く知られているが学童期の 1 回尿を用い原子吸光光度計（フレイム法）で尿中銅を測定し、実際に 8,969 名の小学生の中からウイルソン病の患者 1 名を確定診断し得たという。

(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

新生児マススクリーニングの普及に伴う問題として母性フェニルケトン尿症（大浦）が重要視されている。フェニルケトン尿症の女児が将来結婚し妊娠した場合に再び血中フェニルアラニン値をコントロールしておかないと高率に智能障害や小頭症・心奇形などを持つ児を出産する怖れが有るため、その発生機序を明らかにするための動物実験では蛋白合成障害が奇形発生の要因となり得ることを明らかにした。

患児の長期追跡調査のためのシステムに関する検討（住吉）として海外 28ヶ国と国内 45 施設にアンケート調査を行ったところ、海外では実に 79% の施設に患児の登録システムが備えられていることが判明した。フェニルケトン尿症患者が成長する迄に地域毎にカウンセリング出来る態勢を作る必要があると述べている。

母性フェニルケトン尿症に認められる障害の成因（芳野）として高フェニルアラニン環境下における胎児の中枢神経系およびその他の臓器における慢性的エネルギー産生障害が重要な位置を占めることをラット実験により証明している。

新生児マススクリーニングが実施される前に生まれ、その適用を受けなかったため診断・治療が遅れ現在は既に学令期を過ぎたフェニルケトン尿症患者（清水）の直面している諸問題、特に社会適応に関する調査結果からは数々の問題点が浮彫りにされ、今後更に調査範囲を拡げ検討して行く必要があることが論じられている。

(D) ビオプテリン代謝異常の診断と治療に関する研究

新生児マススクリーニングの普及により典型的なフェニルケトン尿症の患児が恩恵を受けたことは万人の認めるところであるが、これに類似する悪性高フェニルアラニン血症は生化学的にはビオプテリン代謝異常(多田)に基くもので期待されるような治療効果は得られていない。鑑別に時間を要し治療の開始が遅れるためと考えられるので、より早く診断するための尿濾紙簡易診断法を開発し適応について検討中である。

(E) 先天代謝異常の新しい検査法の開発に関する研究グループ

先天代謝異常の診断のために酵素活性の測定を行う機会は多いが、化学的な測定法と生物学的な測定法との間にギャップがあり判断に苦勞することがある。HGPRT 部分欠損症(和田)の一家系3症例について2つの原理の異なる方法で測定を行った経験からその意義について考察を加えた。

また有機酸代謝異常症(折居)に関しては効率の良いスクリーニングを行うための方法を検討し、ガスクロマトグラフィとコンピューターを連結して、データ処理と異常判定を迅速に行うプログラムを開発し、この方法を応用して19症例を分析した結果からこの方法が実用可能であることを示した。

将来マススクリーニングに取上げられるべき疾患として APRT 欠損症(一色)が注目されているが、現行の新生児マススクリーニングのための血液濾紙の一部を用いて検出可能であることを証明した。この疾患では不溶性の2,8-ジヒドロキシアデニンが尿中に排泄されるため尿路結石や腎障害の因となると言われ、キサンチン酸化酵素阻害剤を用いれば発症を予防することが出来る。

(F) 先天代謝異常の診断基準設定に関する研究グループ

昭和60年度内に各種の先天代謝異常に関する診断基準を設定することを目標とするが、初年度はメープルシロップ尿症(松田, 黒田)の遺伝的異質性を検討した。各々の型の患児から得られた培養リンパ球を利用して相補性テストを行い、小グループに細分し得ることを明らかにしている。また酵素活性測定に当って酵素活性調節因子の存在に配慮しつつ測定を行うよう注意を喚起している。

(4) 次年度の課題

昭和58年度の研究成果について討論を行う内に数々の未解決の問題点が各研究者から指摘されたので主なものを下に掲げる。これらの諸問題の解決並びに現行スクリーニングの改善のための提言を行うために次年度以降の研究を更に進める予定である。

(i) 再採血率の向上

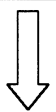
(ii) より効果的な情報の交換

- (iii) 新しい技術者のための研修制度
- (iv) スクリーニングシステムの近代化
- (v) 海外との情報交換の促進
- (vi) ガラクトース血症スクリーニング法の確立
- (vii) 追跡調査の集計と管理
- (viii) 治療成績評価基準の作成
- (ix) ウイルソン病スクリーニング法の確立
- (x) 地域センターの必要性に関する検討
- (xi) 母性フェニルケトン尿症の予防
- (xii) ビオプテリン代謝異常診断法の確立
- (xiii) 諸疾患における確定診断法の確立
- (xiv) APRT 欠損症スクリーニング法の確立
- (xv) ガスクロマトグラフィ・コンピューターシステムによるスクリーニング適応の決定
- (xvi) 遺伝的異質性の解明
- (xvii) 「先天性代謝異常症スクリーニングマニュアル」の追加改訂
- (xviii) 「昭和 57 年度先天性代謝異常ならびに染色体異常精密検査機関名簿」の追加改訂



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)研究の必要性和目的

昭和 52 年度から全国的に実施されている新生児マススクリーニングテストは厚生省・各都道府県・検査機関・日本母性保護医協会・専門医療機関・各家庭など官民一体となった協力と努力の成果として昭和 57 年度にはほぼ 98%に達する受診率を挙げるに至った。その実施目的が「早期発見により将来患児や家庭を悩ませる心身発育障害を予防する」とあるのみで法的にも受検を義務づけられているわけでは無いにも拘わらず、上記の如き多数の新生児の検査をなし得た事実の陰には昭和 57 年秋に全国一斉にマススクリーニングがスタートするまでの約 10 年間に亘る研究者の地道な努力の積重ね、パイロットスタディの行われた地域でのパイオニア達の献身的な奉仕があって初めて実ったものであることを思い返す必要がある。

しかし、わが国での新生児に対するマススクリーニングの特徴は決して受検率の高さにばかり在るわけではない。全国的に統一され厳正な立場で続けられている精度管理、患児の長期追跡調査による治療法の評価、新しい類似疾患の発見と鑑別診断法の開発、保因者診断法の開発などにも努力が続けられ、そのいずれに対しても国際的に高い評価を勝ち得ていることはまことに心強いものである。

その結果、昭和 57 年度から昭和 57 年度末までに発見された先天代謝異常 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、若干の他疾患をも含む)の患児数は厚生省発表によれば第 1 表の如く 1,341 名にも上る。この数に含まれる中には精密検査で正常者と判定されたり、一過性のもので後に正常化したものも有るが、館田らの集計に従えば昭和 52 年度から昭和 56 年度までの確定診断された患児数は 966 名とのことであり、これに算入されていない昭和 57 年度の確定患者数を加えれば 1,000 名を越すことは確実で、マススクリーニングの成果は着々挙げられていると見てよいであろう。しかし、それでは先天代謝異常に関する新生児マススクリーニングは既に完成されたもので、行政的にも 1 人立ちして歩き出したと考えてよいであろうか。昭和 52 年以降にまとめられた厚生省研究班報告書はマススクリーニングに関し数々の問題点が今もなお存在することを鋭く指摘している。その代表的なものを挙げれば、(1)治療デー

タの保存管理をどうするか、(2)技術者が交代した場合の技術水準を低下せしめない方策、(3)今後の研修制度の確立、(4)ガラクトース血症診断法の統一、(5)治療成績の評価方法の確立、(6)治療データの集計は全国的に行う方がよいか、地域毎に行うべきか、(7)母性フェニルケトン尿症の予防対策、(8)悪性高フェニルアラニン血症診断法の確立、(9)新しい疾患に対するスクリーニング法の開発、(10)遺伝疫学的な問題に対する考え方を明示すること、等々である。

その1つ1つに対しては現時点では未だ十分な成案は出されていないが、これらの問題の中にはゆるがせに出来ない重要事項が各々に含まれている。昭和 58 年度から新しく発足した「マススクリーニングシステムに関する研究班」では当面の課題として上に挙げた事柄やそれと関連の深いものを取上げて研究を行い、国民の健康の基盤として小児保健の重要性、疾病の発症予防の意義をアピールすると共に、先天代謝異常の患者を不当に差別することなく快く受け容れるような社会作りに貢献することを目的として研究を進めて行く予定である。