

北川照男, 大和田操, 近藤和喜夫
日大小児科

1. 研究目的

昭和52年より先天代謝異常症の新生児マス・スクリーニングが公費で実施され, その早期診断・早期治療が可能となり, 代謝異常に基づく障害の発生が有効に予防できる態勢が確立された。そして, 同年9月には, 厚生省心身障害研究班は, マス・スクリーニングの対象とされた5疾患の治療指針¹⁾を公表し, 全国的に行われるこれらの稀な疾患の治療について万全を期したわけである。このように, 全国的に早期発見された症例が一定の基準に基いて治療されているので, その成績をまとめて心身障害発生予防対策としての新生児マス・スクリーニングの効果を明らかにするのが本研究の目的である。

2. 研究方法

フェニールケトン尿症, ヒスチジン血症については, 自験例の治療成績をまとめて報告する。一方, 昭和57年度心身障害研究班で, 全国の治療機関にアンケート用紙を送り, マス・スクリーニングで発見されたメープルシロップ尿症, ホモシスチン尿症, ガラクトース血症の治療状況を報告するように依頼したが, そこで集められた報告書を本年度に詳細に分析し, これを総括した。

3. マス・スクリーニング受診状況と累積発見数の年次変化

新生児マス・スクリーニングが発足するに先立って, 1976年産婦人科医の全国団体である日本母性保護医協会は, 予め全会員に先天代謝異常に関する知識の普及をはかり, スクリーニングに必要な新生児の採血方法などについての研修を行った。その効果は直ちにあらわれ, 昭和53年度にはすでに80%の新生児がスクリーニング検査を受けると共に, 年々その受診率は上昇し, 昭和57年度には97.8%という欧米諸国では考えられない程, 高い受診率が達成された。それと共に, スクリーニング対象疾患患者の累積発見数も年と共に多くなり, 昭和47年3月末の厚生省の集計によると, 全国で

フェニールケトン尿症112例, ヒスチジン血症900例, ガラクトース血症98例, ホモシスチン尿症49例, メープルシロップ尿症17例の患者が発見されたといわれている²⁾(図1)。

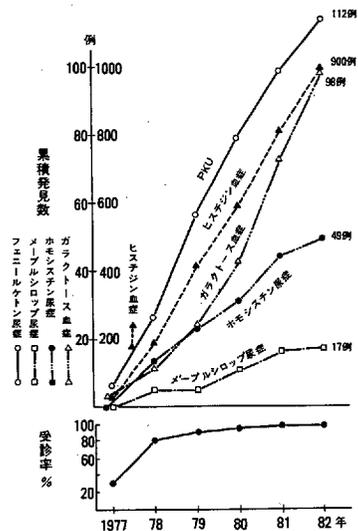


図1 マススクリーニング受診率・累積発見数の年次変化

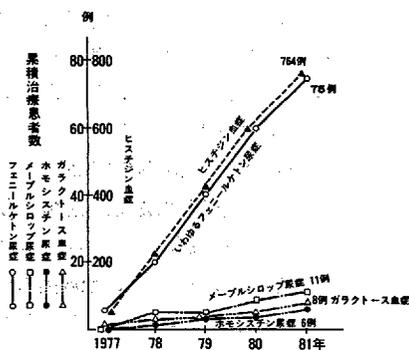
しかしながら, この全国調査成績は, スクリーニング検査を行っている施設に対して各地方自治体が発見数を問い合わせた資料に基づいており, 先天代謝異常症によってスクリーニング結果に異常を呈したもののみならず, 少数例ではあるが, 代謝機能が未熟なことや, 他の疾患を有するがためにスクリーニング結果に異常を生じたものも各疾患の症例数の中に含まれている。

そこで, 早期発見された症例の実数を把握するために, 厚生省心身障害研究班は, 治療機関を対象にして調査した³⁾。その結果, フェニールケトン尿症として検査機関から報告された98例のうちで, 治療中のものは古典的フェニールケトン尿症58例, 良性高フェニールアラニン血症12例, 悪性高フェニールケトン尿症5例で, その他は恐らく新生児

一過性高フェニールアラニン血症であったと思われる。また、メープルシロップ尿症は検査機関から16例発見されたと報告されていたが、実際に治療された定型的な症例は11例で、その他の1例はE3欠損症であった事が明かにされている。他の4例は恐らく新生児一過性高ロイシン血症であったものと思われる。

ホモシスチン尿症とガラクトース血症は検査機関での発見数と治療をうけた症例数との間の差が大きく、ホモシスチン尿症は44例発見されたと報告されていたが、実際に治療されたのは僅かに6例であり、またガラクトース血症も73例発見されたと報告されていたが、実際に治療されたのは8例に過ぎない。スクリーニングにより血中メチオニンの上昇が発見され、ホモシスチン尿症と思われた症例の大部分は、実はホモシスチン尿症ではなく、遺伝性高メチオニン血症や肝障害を伴う他の代謝異常症や胎内感染に基く肝障害、新生児肝炎であり、またスクリーニングにより血中ガラクトースが上昇し、ガラクトース血症が疑われた症例の大部分は、4エピメレース欠損症、ガラクトキナーゼ欠損症、肝障害を伴うその他の代謝異常症、新生児肝炎などであったものと思われる。従って、治療に先立ってその鑑別診断は慎重に行わなければならない。ここに改めて、マス・スクリーニングにより発見され、治療された先天代謝異常症の累積患者数を示すと図2のようであり、1981年現在でヒスチジン血症は764例で著しく多

図2 マス・スクリーニングにより発見され治療をされた先天代謝異常症の累積患者数の年次変化



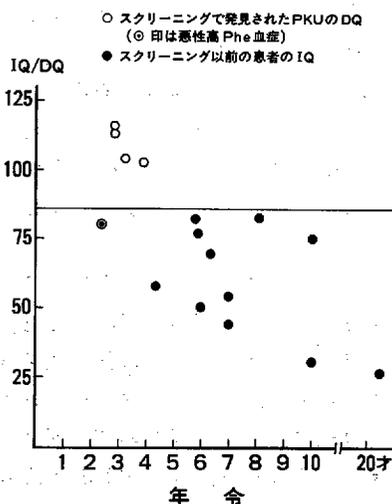
く、次いでフェニールケトン尿症は75例であったが、メープルシロップ尿症は11例、ガラクトース血症は8例、ホモシスチン尿症は6例で、この3疾患の発生頻度は著しく低かった(図2)。

4. 早期発見されたフェニールケトン尿症の治療成績

フェニールケトン尿症はフェニールアラニンをチロジンに変換する酵素フェニールアラニンヒド록シラーゼの先天異常であって、食物蛋白質中のフェニールアラニンを代謝できず、哺乳を開始すると間もなく、血中のフェニールアラニンが上昇し、これが脳障害の原因になるとされており、新生児期から低フェニールアラニンミルクを与え、血中フェニールアラニン値を4-8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ の範囲に保つと正常に発育させることができる⁴⁾。

われわれは現在、マス・スクリーニングで早期発見されたPKU4例、悪性高フェニールアラニン血症1例、およびスクリーニング実施以前に診断されたPKU11例の治療を行っている。その治療成績は図3のようで、早期発見されたPKUのIQは何

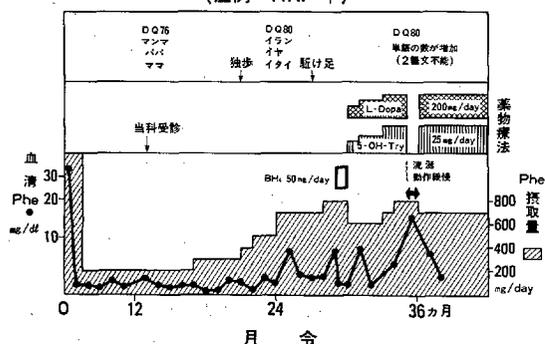
図3 PKU 16例におけるIQ/DQ



れも100~120の間にあるにも拘らず、スクリーニング実施以前に診断された症例のIQは25~80の間にあり、早期治療の効果は著明である。早期発見され、直ちに低フェニールアラニン食が与えら

れたにも拘らず、DQが80を示す現在3才6カ月の
 女兒 T.K.は、発達の遅れを伴うPKUとして1才1
 カ月の時に来院した。本例は、新生児期よりフェ
 ニールアラニン摂取量を 200mg/day 前後に制限さ
 れ、血中フェニールアラニン値は2~3mg/dlに
 維持されていたが、1才1カ月の時のDQは76と低
 かった。1才8カ月頃からひとり歩きをはじめ、
 2才の時のDQは80であったが、フェニールアラ
 ニン摂取量を図4のように漸次増加して800mg/day
 (60mg/kg/1日)にまで増量しても血中フェニ

図4 ジヒドロプテリジン還元酵素欠損症の経過
 (症例 T.K. 女)



ルアラニン値は3~8mg/dlで、10mg/dl以上には
 ならず、悪性高フェニールアラニン血症が疑わ
 れた。

そこで、尿中ピオプテリン化合物の分析、テト
 ラヒドロピオプテリン負荷試験、および赤血球ジ
 ヒドロプテリジン還元酵素の測定を行い、ジヒド
 ロプテリジン還元酵素欠損症と診断した。診断後
 は、天然型テトラヒドロピオプテリンを1日50mg
 連日約1カ月間投与し、その後はL-Dopa 200mg/
 1日と5 hydroxytryptophan 25mg/1日で治療し
 ているが、DQは80で、3才の時の言語発達は二言
 文が不可能であるが、単語の数が増加しており、
 順調に発育している。

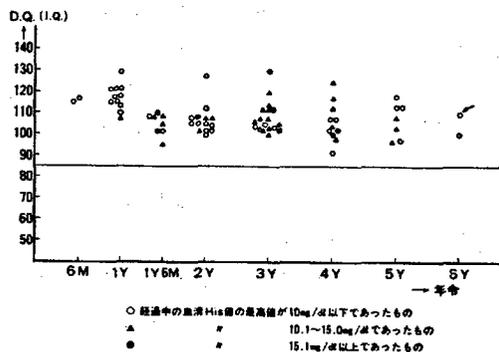
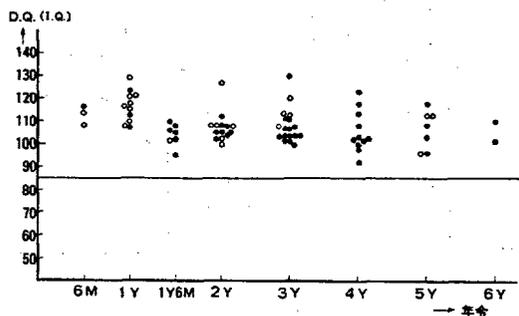
5. ヒスチジン血症の問題点

マス・スクリーニングをはじめる時点で、ヒス
 チジン血症に対する低ヒスチジン食の効果は確立
 されていなかった⁴⁾。しかし、言語障害、軽い知能
 障害を生ずる疾患とされていたので、わが国では
 新生児マス・スクリーニングの対象疾患にとり上

げられ、現在までに764例の症例がマス・スクリ
 ーニングによって発見され、管理されている。

われわれは、現在73例のヒスチジン血症を管理
 し、そのうちの49例について低ヒスチジンミルク
 を与えた。そして、そのDQを治療せずに経過を観
 察した24例と比較したところ、両者の間には明か
 な差異を見出せず、何れもそのDQは正常範囲であ
 った(図5)。

図5 新生児マス・スクリーニングで発見されたヒスチジン
 血症患者の最近のD.Q. (I.Q.)



また、経過中の血清ヒスチジン値が15.1mg/dl
 以上の症例と、10~15mg/dlの間にある症例と、
 10mg/dl以下の症例のDQまたはIQを比較しても
 差異はなく、何れもそのIQは正常であり、ヒスチ
 ジン血症は知能障害を生ずる疾患ではないのでは
 ないかと思われるようになった。更に、マス・ス
 クリーニングで新生児期に発見された症例の家族
 検索によって、正常の知能をもつヒスチジン血症
 の親や同胞が多数見出され、その考えが一層確か
 なものになっている。このような知見が得られた
 ことから、低ヒスチジン食によるヒスチジン血症
 の治療基準は改訂され、現在は血中ヒスチジン値

が15mg/dlをこえるような症例においてのみ試みたらどうであろうかということになっており⁵⁾、欧米諸国のように、本症をスクリーニングの対象疾患から外した方がよいのかも知れない。

6. メーブルシロップ尿症の治療成績

全国で早期発見されたメーブルシロップ尿症で、予後の明かなのは11例で、その治療成績は表1の

表1 早期発見されたメーブルシロップ尿症の症状・検査値・治療法と予後

	症例数合計	診断時のロイシン値 mg/dl			症 状			治療開始日			治 療 方 法			
		20.0 以下	20.1 ~40.0	40.1 以上	けいれん なし	無呼吸 あり	10日 以内	11~ 20日	21~ 30日	食事 のみ	食事と 補液	透析 交換 輸血		
症例数	11	3	5	3	5	4	2	3	5	3	3	3	5	
死 亡	2		1	1		1	1	2					2	
生 存	DQ 85以下	3	1		2	1	1	1		2	1	1	1	1
	DQ 86以上	6	2	4		4	2		1	3	2	2	2	2

ようである。その2例は死亡し、生存してはいるがDQ85以下の症例が3例、DQが正常の症例は6例である。そして、診断時の血中ロイシン値が40.1mg/dl以上の3例や無呼吸に陥った2例のうちには、正常の知能を保っているものはなく、その1例が死亡している。また、けいれんのないものや、ロイシンの血中濃度が20.0mg/dl以下の症例は、正常の知能を有するものが多かった。そして、生後10日以内に治療をはじめている2例においても、また、腹膜透析や交換輸血などの処置を行った2例においても死亡した症例があり、食事療法のみで治療した症例や生後3週以後になって治療を開始したものにおいても、正常の知能を有するものが認められた。したがって、その予後は、患児の重症度によって左右される点が大きく、重症な症例について早期から腹膜透析や交換輸血を含めた治療を行っても、正常な知能を維持することは困難なのではないかと思われた。すなわち、現在、メーブルシロップ尿症は重症型、中間型、間欠型、ビタミンB₁₂反応型の四型に分類されているが、重症型は早期治療を行ってもその予後はかなり悲観的であるように思われる。

7. 早期発見されたホモシスチン尿症の治療成績

昭和57年度までに全国で早期治療されたホモシ

スチン尿症は8例であり、興味あることに、わが国で新生児マス・スクリーニングによって発見された症例は、すべてがいわゆる非ビタミンB₆依存性の症例と報告されている。生後10日以内に測定された血中メチオニン値は1.5~13.0mg/dlであり、15~35日に測定されたその値は12.0~32.0mg/dlで、ガスリー法で血中メチオニン値のcut off pointを2mg/dlとすれば、そのほとんどが早期発見できると思われた。これらの症例はいずれもシスチンを添加した低メチオニン食によって治療されており、1日に体重1kg当たり15~30mg/dlのメチオニンを含む食事を与えることによって、血中メチオニン量が1~4mg/dlにコントロールされている。本症では血栓が形成され易く、そのために突然死をきたすことが多いといわれているが、早期に発見された8例中2例が生後2カ月までに血栓症で死亡しており、これは注目すべきことと思われる。この2例を詳細に検討してみると、非ビタミンB₆依存型であるにも拘らず、B₆依存性か否かを知るために、最初ビタミンB₆大量投与を試み、これを長期間行ったために、低メチオニン食療法に移るのが遅れ、その間に血栓症をきたしたと思われ、この点については十分に注意する必要があると思われた。

8. 早期発見されたガラクトース血症の治療成績

昭和57年度までに早期治療されたガラクトース血症は9例であり、その予後を見ると、治療開始が12日以内の5例中1例(20%)に肝障害がみられ、この1例が死亡している。そして、4例(80%)は白内障もなく、またそのほとんどが肝障害がなく正常に発育しているといわれている。これに反して、治療開始が生後13日以後の2例中1例は死亡し、生存している1例も知能障害、肝障害を合併しているといわれている。また、その2例中1例に白内障がみられており、本症に対しては、生後なるべく早く、できれば生後12日以内に治療を開始することが望ましいと思われた(表2)。最近の報告によると、ガラクトース血症は、新生児期にグラム陰性桿菌による重症感染を合併し易く、早期治療を行っても軽度の知能障害が残るものや、成長してから性腺の機能低下を認めるものがあるなどと報告⁶⁾されており、なお、その予後に

表2 早期治療されたガラクトース血症の
治療開始時期と肝障害・白内障および予後

	症例数 合計	血中ガラクトース値 mg/dl			肝障害			白内障			予後		
		10~ 99	100~ 400	不明	あり	なし	不明	あり	なし	不明	死亡	知能 低下	正常
症例数	9	5	3	1	3	4	2	1	7	1	2	1	6
治療開始 日	12日 以内	5	3	2	1	3	1		4	1	1		4
	13~ 30日	2	1	1	2			1	1		1	1	0
	不明	2	1	1		1	1		2				2

について慎重に検討する必要がある。生後12日以内に診断されたものも、生後13~30日の間に診断されたものも、その約半数の血中ガラクトースは10~99mg/dlにあり、他のガラクトース値は100~400mg/dlの間にあった。そして、その血中ガラクトース値と予後との間に明かな相関関係はみられなかったが、その組織障害はガラクトース-1-リン酸の蓄積により生ずるといわれている。

9. 早期治療とマス・スクリーニングの収支バランス
わが国の現在のマス・スクリーニングの費用を計算してみると、一人の新生児に必要な先天代謝異常5疾患のスクリーニング費用は約900円であり、甲状腺機能低下症の費用は約1000円である。一方、わが国の1年間の出生数を150万人とすると、1年間のスクリーニングに要する費用は4億4000万である。しかし、もしスクリーニングを行わず、すべてのフェニルケトン尿症、甲状腺機能低下症、ホモシスチン尿症の患児の知能が遅れ、施設に収容されて教育されるとすると、その費用は約22億6000万円に達すると計算されている。この知能障害児の療育費用はスクリーニング費用の約5倍に相当し、スクリーニングを行うことによる年間の収益は約18億円に達するが、その収支バランスを保つためには、早期発見された症例を正しく治療し、心身障害が発生しないようにすることが重要である。

10. むすび

わが国で新生児期にスクリーニングされている先天代謝異常症5疾患の治療成績を述べ、その効果の著しいことを指摘すると共に、幾つかの問題

点を指摘した。これをまとめると次のようである。

1) マス・スクリーニングで異常を認めた症例については、直ちにその鑑別診断を行い、診断を速かに確定する必要があるため、そのために診断基準を設定することが大切である。

2) PKUのマス・スクリーニングにおいて、血中フェニルアラニンの高値を認めた症例には、直ちに尿中ピオプテリン化合物の分析を行い、悪性高フェニルアラニン血症か古典的PKUかの鑑別を行い、夫々について適切な治療を行う。

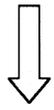
3) マーブルシロップ尿症については、早期に腹膜透析、交換輸血などを含めた精力的な初期治療を行う必要があるが、それでも重症例の予後はそれ程良好ではない。

4) ホモシスチン尿症については、初期に一応ビタミンB₆の大量投与を試みるが、ビタミンB₆非依存性の症例に対して、シスチンを添加した低メチオニン食を与えるのが遅れることのないように注意すべきである。

5) ガラクトース血症の治療は特に早くから行う必要があり、できれば生後12日以前に食事療法を開始することが望ましい。

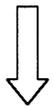
文献

- 1) 多田啓也ほか：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—, 日児誌 81:840-845, 1977
- 2) 厚生省児童家庭局母子衛生課：先天性代謝異常症等検査実施状況(昭和52年度—昭和57年度)
- 3) 多田啓也ほか：新生児マス・スクリーニング計画により発見された先天性代謝異常症の追跡調査, 日児誌 87:2475-2485, 1983
- 4) 北川照男, 大和田操：先天性代謝異常症の食餌療法, 治療学 1:53-63, 1978
- 5) 多田啓也ほか：ヒスチジン血症の治療指針の改訂について, 日児誌 85:1634— 1981
- 6) Komrower G.M., Galactosemia—Thirty years on The experience of a generation. J. Inher. Metab. Dis. 5: suppl 2:96-104, 1982
- 7) Kitagawa T., and Owada M.: Cost-benefit analysis in Japan. Neonatal Screening (editors Naruse H., and Irie M.) pp. 461-466, Excerpta Medica, Amsterdam 1982



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

昭和 52 年より先天代謝異常症の新生児マス・スクリーニングが公費で実施され,その早期診断・早期治療が可能となり,代謝異常に基づく障害の発生が有効に予防できる態勢が確立された。そして,同年 9 月には,厚生省心身障害研究班は,マス・スクリーニングの対象とされた 5 疾患の治療指針を公表し全国的に行われるこれらの稀な疾患の治療について万全を期したわけである。このように,全国的に早期発見された症例が一定の基準に基いて治療されているので,その成績をまとめて心身障害発生予防対策としての新生児マス・スクリーニングの効果を明らかにするのが本研究の目的である。