

## 早期発見・早期治療に必要な検査 の開発とシステム化に関する研究

有馬正高 神経センター

発達遅滞と考えられた時にどのような検査を優先的に実施するかは臨床家の判断にゆだねられ、事後の方針を定めるためにできるだけ無駄をはぶき、有効な検査を選択することは臨床家の力量をはかる尺度と考えられる。しかし、従来、このような検査の効率について取り組んだ研究は断片的であり、まとまった報告はきわめて限られていた。本研究グループはこの点について分担して作業をすすめてきたが、3年間のまとめとして各種検査についての陽性率と陰性率の集計を行うことができた。各項目についての詳細は各年度毎にそれぞれの研究協力者から報告されてきたが、最終年度においてデータのまとめられた項目について要約することにした。

### 1. 生化学的検査

発達障害をきたす疾患には代謝異常をとまなうことがあるが、早期発見、早期対策を必要とする場合には特に見逃しによる退行を警戒しなければならない。新生児マススクリーニングが確立した疾患においては発達障害の発生が予防されているが、新しい疾病も相ついで発見されており、生化学的検査の重要性は一層ましている。本研究はどのような代謝異常の発見を優先させるかを明らかにしようと試みた。

本研究で重点項目として取り上げたものに有機酸代謝異常がある。折居班員は、原因不明精神遅滞 117 名中 2 名、さらに痙攣または低血糖、高アンモニア血症などの発作的異常を示した例の場合 106 例中 11 例と高率に異常を見出している。また、北川班員も発育不良、痙攣、筋緊張低下または亢進を示した 23 例中 1 例にプロピオン酸血症を見出したという。さらに、折居、北川、青木諸班員によつて、

乳酸、ビルビン酸の異常を見出された例もあり、Leigh 脳症、高乳酸血症なども無視できないと考えられる。いずれの場合も、新生児、乳児早期に異常を示す率が高いが、幼児、学童期ではじめて発見される例もあり、その陽性率から考えて、発達遅滞児に対する有機酸代謝異常の検索は今後積極的に進められるべき項目といえよう。

アミノ酸の検索は以前から実施されてきたが、新生児マススクリーニングの概当疾患以外で新たに見出されるものはかなり限られている。その主体は尿素サイクルの異常を示す疾患群であり、血中アンモニアの測定がより簡便と考えられる。血中アミノ酸の測定はかなり普及しているが、このような成績から考えて、発達遅滞児のルチン検査の効率としては有機酸、アンモニアの次におかれるようである。有機酸代謝異常についてはガスマス等の高価な機器が用いられている。したがって、今後、地域に検査センターを置くとともに、簡便で有効な方法を普及する必要がある。

いわゆる蓄積性疾患は予後が悪く、かつ、頻度が高いことから注目されてきた。確実な治療法がない現在、ルチン検査としての適応は体液性異常を示す代謝異常症に比して少ないとされているが、臨床徴候の分析により、検査効率が数段向上するので、そのスクリーニングの方法のガイドラインが望まれてきた。

ムコ多糖蓄積症については、折居班員は依頼検体 275 例中 107 例に異常を確認し、有機酸の場合と逆に年齢が長ずるほど陽性率が高くなることを示した。この成績は、検体を依頼した病院におけるスクリーニングがかなり有効に働いており、かつ、年長者ほど症状がそろっていて臨床的に判定しやすいことを示

している。

鈴木班員は、リソゾーム病の症例が示す各臨床項目について重みづけをつけた陽性徴候指数を求め、個々の症例について点数による診断の確実性の度合を示した。このような解析は診断の効率を向上させる上においてきわめて有効であり、各種の代謝異常症のような稀な疾患の計量診断のモデルとなる。

精神遅滞児全体としては生化学的異常が発見される割合は余り高いとはいえないが、青木班員は東京都内の特殊学級、養護学校の児童を対象にして臨床診断分類を示した。

この統計は学令期における遅滞児の成因分類の現状を示すものであり、比較的最近までの代謝異常の発見率を知るデータとして意義深いものとする。おそらく、有機酸代謝異常その他の新しい手法や、後述する染色体異常の詳細な検索がさらに普及すれば、将来はそれらの比率が上昇する可能性が予測される。

#### 感染・免疫

発達障害児の原因に慢性感染が占める役割については散発的な報告があるが、古典的な先天性胎内感染症、すなわち、脳内石灰化、水頭症、小頭症、視器の異常などの臨床像との関係で一般的な注目が払われていた。本研究班においては、阿部、二瓶、両班員によりウイルスおよび細菌学的検索、また髄液 IgG、IgM などの免疫学的検索が行なわれてきたが、症例を追加して最終的にまとめられた。

特記すべきことは原因不明の点頭てんかんの一部に免疫学的異常、O M V 感染等が見出され、成因、治療の両面において重要と指摘された点である。ヘルペス、風疹、O M V などの感染が証明された他、発達障害児の一部で未知の中枢神経感染症の可能性が高い例があり、症状が非特異的でも否定できない点が注目される。

髄液の IgG index の検索は採血や検尿よりもルチン検索にとり入れ難い点に難点があるが、予後重篤な痙攣性疾患の合併例については時期を失しない対応が必要であり、この方面はさらに発展が望まれよう。

#### 染色体検査

染色体検査の適応として従来は多発性奇形があげられてきたが、M R + 多発奇形、特に指掌紋の変化を示すものが第一選択であることは、日暮班員およびその協力者の成績からも明らかである。青木班員の学童の成績にも示されたように、精神遅滞の成因のなかでは染色体異常、特にダウン症候群が群をぬいて多い。分染法の進歩にともない他の種類の染色体異常の発見率が次第に高まり、ルチンで正常とされたもののなかにも異常が発見されることが稀でなくなりつつある。したがって、最低限 G-バンドの検索は精神遅滞の症例についてかなり広範囲に実施してよいと考えられる。高精度分染法、脆弱-X の検索については今後の継続的研究が必要である。

染色体検査は、それ自体が治療方法の選択に直結するものではなく、むしろ、遺伝的カウンセリングなどに役立つものである。本研究グループの指摘にあるように、何時検査を実施し、何時家族に告知するかは、成因の確認とは別な配慮を必要とし、検査自体が総合的にみて家族や子供にマイナスであってはならない。原因不明というよりは原因を確定し告げてやるのが永い目でみてプラスが多いが、そのためには検査の結果と同時にその子供自身の対策について十分納得のいく相談が同時に進められることが不可欠といえよう。

一方、検査の普及とともに染色体分析の結果を医師が正しく理解できていないための誤った告知の例も生じている。これは遺伝的カウンセリングに際して重大な結果を生ずることにもなるので十分な注意と教育が必要である。

#### 妊婦情報と追跡調査

2年間の準備期間をおいて生れた子供についての追跡調査が開始された。堀口班員による報告はパイロットスタディとして注目すべき内容であり、詳細な妊娠中の情報を収集する際の具体的問題点が指摘された。ここに示された妊娠中の情報は都市における母性および胎児の出生前後の状態について一つのスタ

ンダードになる数字を示すとともに、今後、産科と小児科が協力して発達障害の予防と治療にとり組む際の方法について示唆に富む内容であると評価したい。

人手その他の点に困難がある現実を配慮し、これらを解決して事業を継続するために必要な具体策がたてられるよう各方面の理解と努力を要望する。



## 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



発達遅滞と考えられた時にどのような検査を優先的に実施するかは臨床家の判断にゆだねられ、事後の方針を定めるためにできるだけ無駄をはぶき、有効な検査を選択することは臨床家の力量をはかる尺度と考えられる。しかし、従来、このような検査の効率について取り組んだ研究は断片的であり、まとまった報告はきわめて限られていた。本研究グループはこの点について分担して作業をすすめてきたが、3年間のまとめとして各種検査についての陽性率と陰性率の集計を行うことができた。各項目についての詳細は各年度毎にそれぞれの研究協力者から報告されてきたが、最終年度においてデータのまとめられた項目について要約することにしたい。