

# 精神発達遅滞児の早期発見・早期療育における システム開発に関する研究

—代謝異常を中心とする生化学的検査について—

東邦大学医学部付属大橋病院小児科学教室  
青木継稔 吉原幸子 奥村研三 館野昭彦 小屋二六

はじめに

精神発達遅滞の成因は不明な点が多く、約 $\frac{2}{3}$ は不明とされる。この中において、約5%程度に既知の代謝異常が証明される。これらにみられる生化学的異常は、出生時、さらには妊娠母体の中にある胎生期からも存在するため、適切な方法を用いれば、臨床症状の有無を問わず、異常を指摘することが可能である。この原則は、Guthrie法などのマススクリーニングの根拠となつている。

前回、私達は、東京都大田区を中心に中等度以上の精神発達遅滞児について調査を行ない、精神発達遅滞児のための早期発見・早期診断の進め方について検討した。今回はさらに、生化学的検査を中心に検討を進め、各年齢ごとのスクリーニングのためのcheck項目を検討した。これらのcheck項目における診断結果をまじえ、以下に述べる。

対象および方法

## 1. スクリーニング項目の設定とその時期

スクリーニング項目の条件として、測定が容易であること、各施設で行なえることなどを考慮した。各月齢ごとに、代謝異常を疑うべき症状および検査項目を表1に、表2には、それらに対応する疾患群および診断をより確実にするための検査項目を呈示した。

新生児期にみられる種々の症状は、代謝異常に特異的とはいはれ難く、出血や核黄疸などの頭蓋内疾患や、髄膜炎や敗血症などの感染症をまず鑑別すべきである。生直後より、嘔吐、多呼吸、けいれんなどが出現し(時に周期的に)、血液ガス分析で代謝性アシドーシスが認められたら、血液・尿アミノ酸分析の

みならず、有機酸分析を施行し、有機酸代謝異常症も否定すべきであろう。また、とくに意識障害等も認められる場合は、血中アンモニア値のcheckも必要である。

乳児期における症状は、新生児時に比し、特徴的な徴候がみられることも多い。したがって、単にスクリーニングというよりは、確定診断のための検査項目およびその組合せを選択すべきである(表2の選択検査項目参照)。

1歳以降に初発する疾患においては、眼症状などを含めた理学的所見や、放射線検査や電気生理学的検査などの有用性が、生化学検査を含めたルチン検査を上まわることはない。ウリテストやアミノ酸分析、血清Cu値やセルロプラスミン値の測定は、ルチン化すべきであろう。

## 2. 対象とした精神発達遅滞児

対象は、表3・4に示した大田区内小・中学校特殊学級生徒269名(昭和60年度)および都内2校(A, B)養護学校生徒566名であり、さらに、養護教員の協力を得た都内精神発達遅滞児養護学校小・中・高校生3,349名である。

また、上記1のスクリーニング項目については、当院小児科を訪れた発達遅滞児を対象とした。

結果

## 1. 精神発達遅滞児の疾患およびその分布

都内大田区特殊学級生徒および都内養護学校生徒の疾患およびその頻度については表5および表6に示した。

染色体異常、奇形症候群、神経皮膚症候群

を含めた広義の奇形症候群は835例中192例(23.0%)と一般的であるが、代謝異常症は21例(2.51%)のみで少ない傾向にあった。この中で、Guthrie法にて発見される例は、クレチン症の1例のみである。

さらに、色素性乾皮症、Laurence-Moon-Biedl症候群、Prader-willi症候群を除いた7例は、生化学的検査により確定診断に至った症例であり、食事および投薬等により治療し得る疾患でもある。また、後に述べるが、尿糖検査がPrader-willi症候群の存在を示唆した症例もある。これらは症例数こそは少ないものの重要な群(治療しうる疾患群として)といえる。

表6は、東京都精神薄弱児養護学校(小・中・高校生を含む)生徒の疾病の実態を示したものである(内科的疾患の多くは重複)。養護教員による集計のため分類が完全ではないが、小学生1,423名、中学生887名、高校生1,039名、合計3,349名中、代謝異常はわずか32名(表6中の●印のもの)であった。

## 2. スクリーニング結果

表1, 2に示したスクリーニング案に基づき各検査項目およびその成績について自験例を検討し表7にその結果を示した。

けいれん性疾患に対する血糖値および血清Ca値のCheckはルチン検査であり、必要であるのはいうまでもない。

また、hypotoniaに対する検査としては、cpk値のみならず、血糖値、乳酸値、ビルビン酸値のcheck(高乳酸・高ビルビン酸血症、ミトコンドリアミオパチーに対して)が必要であろう。年長例のPrader-willi症候群においては、尿糖checkが診断の手がかりとなることがある。

MRに自傷行為を伴った疾患としては、Lesch-Nyhan症候群がまず鑑別に挙げられるべきで、私達の検討した症例においてはみられなかったものの、尿酸値測定は不要とはいえない。

前述したが、新生児期の頻回の嘔吐がみられた場合には、有機酸代謝異常症や尿素サイ

クル異常症が疑われるべきであり、血清アンモニア値、血液および尿中のアミノ酸分析および有機酸分析が不可欠である。私達の例では、プロピオン酸血症が認められた。

透行現象を示す場合は、リビドーシスを含めた変性疾患を念頭において、疾患をcheckすべきである。酵素活性測定は、容易とはいえず、限られた施設でのみ可能である。Menkes症候群やWilson病は、簡便な生化学検査により診断が可能である。したがって、スクリーニングすべき疾患として念頭においておくべきである。私達の結果では、それぞれ7例中3例、12例中2例に認められた。

## 考察

今日、我が国においては、新生児マススクリーニングとしてGuthrie法が施行されており、治療可能な疾患が、時には、臨床症状出現前に発見されるに至っている。しかし、日常臨床の場において、代謝異常に基づく精神発達遅滞の診断は時として困難であり、限られてはいるが治療可能な疾患は、見逃さぬよう努力すべきである。

私達は、検体を得やすい、測定が容易で各施設で検討が可能であるといった条件をみえず項目を中心に検討し、スクリーニング案として、表1, 2に示した。また、年長例においては、ウリテストの必要性もつけ加えたい。御批判を仰ぎたい。

また、都内の特殊学級生徒や養護学校生徒の精神発達遅滞の成因分析を施行したが、奇形症候群に比し、代謝異常症は、一般的頻度より少ない傾向にあるといえた。これは、代謝異常症において、適確な診断のもとに治療可能な疾患が増加していることを物語るのかも知れない。

一方、治療不可能な疾患であっても、早期発見と早期療育の必要性があることは論をまたないであろう。

## 結語

精神発達遅滞をきたす乳幼児あるいは小児において代謝異常を早期に発見すべくスクリーニング項目を検討し、さらに、代謝異常の頻度を調査した。

表 1 小児期区分と代謝異常を疑う症状および検査項目

小児期区分	主 な 症 状	選 択 検 査 項 目
新 生 児 期	けいれん, 哺乳低下 嘔吐, 脱水 嗜眠, 脱力 下痢(頑固な) 呼吸障害, 多呼吸 黄疸	血糖, Ca, NH <sub>3</sub> , ASTRUP, Na, K, Cl, BUN, 乳酸, ビルビン酸, 血・尿アミノ酸, 血・尿有機酸,  血液検査(Hb, WBC, 白血球分画, 血小板数) ビリルビン(間接)
1 カ 月 児	けいれん, 下痢, 毛髪異常, 筋緊張異常, 体重増加不良, 哺乳障害, 肝腫大	血糖, Ca, NH <sub>3</sub> , ASTRUP Na, K, Cl, BUN, 血清Cu, セルロプラスミン, アルカリフォスファターゼ, CPK, GOT, GPT, 乳酸, ビルビン酸, 血・尿アミノ酸, 尿有機酸
3 ~ 4 カ月 児	発育障害, 筋緊張異常, 発達遅滞, けいれん, 毛髪異常, 肝腫大, 退行, 異常尿具, 巨舌, 歯肉増生, 反復感染, 黄疸, 発熱(原因不明)	血糖, Ca, ASTRUP, 血清Cu, セルロプラスミン, CPK, GOT, GPT, 尿比重, 尿糖, 尿・血アミノ酸, 乳酸, ビルビン酸, 尿有機酸
6 ~ 9 カ月	けいれん, 発育障害, 無関心, 筋緊張異常, 退行, 肝腫大, 反復感染, 発達の遅れ	血糖, Ca, NH <sub>3</sub> , 尿酸, CPK, ASTRUP, 血・尿アミノ酸, 尿CPC 血液検査(Hb, WBC, plt etc)
1 歳 以 降	発達遅滞, 退行, 肝脾腫, けいれん, 歩行障害, 無関心, 発育障害など, 顔貌異常	尿cpc反応, 尿オルトトルイジン反応, 白血球像, 尿・血アミノ酸, 血清Cu, セルロプラスミン, 血糖, Ca

表 2. 生化学的検査項目と小児期区分

小児期区分	主 な 疾 患 名	選 択 検 査 項 目
新生児期	1-6. 新生児マススクリーニング対象疾患 (PKU, MSUD, ヒスチジン血症, ホモシチン尿症, ガラクトース血症, クレチン病) 5. プロピオン酸血症, 6. メチルマロン酸血症, 7. 非ケトーシス型高グリシン血症, 8. 尿素サイクル 代謝異常症各型, 9. メチオニン吸収不全症, 10. Hartnup病, 11. 高ザルコシン血症, 12. $\alpha$ -メチル ハイドロキシブチル酸尿症, 13. $\beta$ -メチルクロトニル グリシン尿症, 14. ビタミンB <sub>6</sub> 依存性けいれん, 15. Di George 症候群, 16. 低フォスファターゼ血症, 17. 副腎性器症候群, 18. Crigler-Najjar 症候群 type I, 19. TORCH	血液濾紙 Guthrie 法 T <sub>4</sub> ・TSH測定  血・尿アミノ酸 血・尿有機酸 アストラップ 血清Ca, 血糖, 血清アルカリフォス ファターゼ, Na, K, Cl, BUN, NH <sub>3</sub> , 乳酸, ビルビン酸 ビルビン(間接型) 白血球分画, 血小板数 感染抗体(種々のもの) ガンマグロブリン
1カ月児	1. 尿素サイクル代謝異常症各型, 2. 高バリン血症, 3. チロジン症, 4. 高リジン血症, 5. 腎尿管アシドーシス, 6. 悪性PKU, 7. MSUD (mild type), 8. Menkes kinky-hair 病, 9. 低フォスファターゼ血症, 10. Hartnup 病, 11. Lowe 症候群, 12. リジン不耐症, 13. 腎性尿崩症, 14. 先天性筋ジストロフィー症, 15. 特発性乳児低血糖症, 16. 高乳酸血症	NH <sub>3</sub> , Ca, 血糖, ASTRUP, 血清Cu, セルロプラスミン, アルカリフォスファターゼ, CPK, GQT, GPT, 尿比重, 尿糖, 血・尿アミノ酸 乳酸, ビルビン酸, 尿有機酸
3~4カ月児	1. 先天性筋ジストロフィー症, 2. Niemann-Pick 病, 3. Gaucher 病, 4. 遺伝性果糖不耐症, 5. 果糖-1-6-ジフォスファターゼ欠損症, 6. Hartnup 病, 7. Lowe 症候群, 8. Menkes kinky-hair 病, 9. 腎性尿崩症, 10. リジン不耐症, 11. 腎尿管アシドーシス, 12. 特発性乳児低血糖症(ロイシン過敏性も含む), 13. 高乳酸血症	血糖, Ca, ASTRUR 血清Cu, セルロプラスミン, CPK, GOT, GPT 尿比重, 尿糖, 血・尿アミノ酸分析, 乳酸, ビルビン酸, 尿有機酸
6~9カ月児	1. Gaucher 病, 2. Niemann-Pick 病, 3. Wolman 病, 4. Krabbe 病, 5. I-cell 病, 6. Lesch-Nyhan 症候群, 7. Lowe 症候群, 8. Hartnup 病, 9. MLD, 10. 腎性尿崩症, 11. 腎尿管アシドーシス(含 Fanconi 症候群), 12. ムコ多糖類症, 13. ムコ脂質症	血液細胞, 骨髓穿刺, 血糖, Ca, 尿酸, 尿比重, 尿糖, 血・尿アミノ酸分析, ASTRUR, 尿異染物質, 尿CPC反応
1歳児以降 1歳 1歳6カ月 3歳 4歳 それ以降	1. シスチン尿症, 2. 二塩基性アミノ酸尿, 3. ムコ多糖類症, 4. MLD, 5. ムコ脂質症, 6. Wilson 病, 7. その他種々の疾患	尿CPC反応, 尿オルト・トルイジン反応, 尿・血アミノ酸分析, 血清Cu, セルロプラスミン

表 3. 東京都大田区内の小・中学校生徒および  
特殊学級児童数

昭和 59 年度

	A 生 徒 数	B 特殊学級生徒数	$B/A \times 100 (\%)$
小 学 生	48,015 <sup>人</sup>	150 <sup>人</sup>	0.312%
中 学 生	24,054	97	0.403
合 計	72,069	247	0.343

昭和 60 年度

	A 生 徒 数	B 特殊学級生徒数	$B/A \times 100 (\%)$
小 学 生	45,355 <sup>人</sup>	159 <sup>人</sup>	0.35%
中 学 生	24,549	110	0.45
合 計	69,904	269	0.38

表 4. 都内 2 校 (A, B) 養護学校の生徒数

	男 子	女 子	合 計
A 養護学校	173 <sup>人</sup>	142 <sup>人</sup>	315 <sup>人</sup>
B 養護学校	142	109	251
合 計	315	251	566

表 5. 疾患およびその頻度

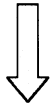
疾患名	養護学校			特殊学級			
	A	B	C	A	B	C	
I. 代謝異常 高アラニン・高ビルビン酸 高アンモニア血症 低血糖症 低Ca血症 色素性乾皮症 シメソン尿症 異所性甲状腺腫 (クレチン病) Laurence-Moon Biedl症候群 Prader-Willi 症候群-糖尿病	10 (1) (1) (1) (1) (1) (0) (0) (1) (1) (1) (1)	5 (0) (0) (0) (1) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0)	6 (0) (0) (0) (1) (0) (1) (1) (1) (1) (1) (1)	計 21 (1) (1) (1) (3) (1) (1) (1) (1) (1) (1) (1)			
II. 染色体異常 Down症候群 Turner症候群 猫泣き症候群 Fragile X症候群 X Y症候群	72 (67) (4) (1) (0) (0)	49 (43) (3) (1) (1) (0)	43 (39) (3) (0) (0) (1)	164 (149) (10) (2) (1) (2)			
III. 畸形症候群 Rubinstein-Taybi Cornelia de Lange Goldenhar Marfan Achar Waardenburg 先天性風疹症候群	11 (3) (3) (1) (1) (1) (1) (1)	7 (2) (1) (0) (1) (1) (1) (2)	0 (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0)	18 (5) (4) (1) (2) (1) (2) (3)			
IV. 神経皮膚症候群 結節性硬化症 Von Reckling- hausen病	2 (2) (0)	4 (4) (0)	4 (3) (1)	10 (9) (1)			
V. 精薄+Epilepsy MR MR+Epi MR+Epi+Autis MR+Epi+mild C.P MR+Epi+minor anomalies	81 (60) (9) (9) (3)	62 (48) (6) (3) (5)	47 (41) (3) (1) (2)	190 (149) (18) (13) (10)			
VI. Lennox症候群 点讀てんかんから 幼児期以降	14 (9) (5)	8 (5) (3)	6 (2) (4)	28 (16) (12)			
VII. 自閉傾向	76 (76)	30 (30)	31 (31)	137 (137)			
VIII. MR+mild C.P	11	3	2	16			
IX. MR+micro- cephaly	10	3	6	19			
X. MR+CHD+ multiple minor anomalies	6	2	0	8			
XI. MR+deaf	3	2	1	7			
XII. MR+行動異常	2	3	18	23			
XIII. 原因不明の単純精薄	17	73	105	195			
合 計	315	251	269	835			



表 7. 生化学的検査項目と対象となった状態像

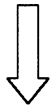
検査項目	検査の対象となった状態像	検査例数	成 績 (例数)		意義についての意見 (必要、不要、その他など)
			陽性 (異常)	陰性 (正常)	
血糖	けいれん	237	3	234	必要
Ca	けいれん, 石灰化 (除新生児)	38	2	36	必要
C P K	Hypotonia	66	2	63	1例, 先天性筋ジス 必要 1例, Duchenne,
NH <sub>3</sub>	嘔吐, けいれん (含新生児)	15	1	14	1例, プロピオン酸血症, 必要
血清Cu と セロプラスミン	① けいれん, 筋緊張低下, 毛髪異常	7	3	4	3例, Menkes病, 必要
	② 肝障害, その他	12	2	10	2例, Wilson病, 必要
乳酸と ビルビン酸	Hypotonia, Cardiomegaly, (とくにけいれん)	30	2	26	1例, 特発性心筋症, 必要
尿酸	自嚙行為, 発達遅滞	15	0	15	
尿酸	MR, Hypotonia, hypogonad	6	3	3	3例, Pradre-Willi, 必要
血清 尿アミノ酸	MR, けいれん, adynamia	14	2	12	ロイジン・インロイシン 必要 バリン高値





## 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



はじめに

精神発達遅滞の成因は不明な点が多く、約 2/3 は不明とされる。この中であって、約 5%程度に既知の代謝異常が証明される。これらにみられる生化学的異常は、出生時、さらには妊娠母体の中にある胎生期からも存在するため、適切な方法を用いれば、臨床症状の有無を問わず、異常を指摘することが可能である。この原則は、Guthrie 法などのマススクリーニングの根拠となっている。

前回・私達は、東京都大田区を中心に中等度以上の精神発達遅滞児について調査を行ない、精神発達遅滞児のための早期発見・早期診断の進め方について検討した。今回はさらに、生化学的検査を中心に検討を進め、各年齢ごとのスクリーニングのための check 項目を検討した。これらの check 項目における診断結果をまじえ、以下に述べる。