

マススクリーニング施行中に新しく派生した 諸問題の検討

分担研究者 一色 玄
研究協力者 青木 菊麿 大浦 敏明
大柳 和彦 島田 司己
武貞 昌志 成沢 邦明
長谷 豊 宮井 潔

I. 研究の必要性

先天性代謝異常症の新生児マススクリーニングは検査料公費負担の制度下を実施され、非常に大きな実績を挙げてきた。しかしそれとともに新生児マススクリーニング発足当時予想もされなかった新しい問題が多数生じてきた。種々の異型が発見され、新しい病態が明らかにされ、それらとの鑑別診断が必要となり、同時に現行スクリーニング検査によって発見されるスクリーニング対象疾患以外の種々の異常について、その本態の解明、対応のあり方が大きな研究課題となってきた。さらにスクリーニングで発見された患者の追跡調査から患者の成長にもなって派生するいろいろな問題点が明らかにされ、さらにスクリーニング対象疾患の管理について再検討を必要とする課題も生じてきた。

これらの諸問題のなかには従来の新生児マススクリーニングに関する研究班で検討されてきたものもある。しかしなお十分な追求がなされていないものが多く、また研究の進展にもなって新しい課題も生じてきている。われわれの研究班ではこのような問題点について検討して解決をはかることを目的としている。

II. 研究班の組織

昭和 61 年度の研究班構成は以下の如くである。

A. マターナル PKU と悪性高フェニルアラニン血症に関する研究

- 1) PKU における脳内ヌクレオチドの変化
大浦 敏明 (大阪市更生療育センター)
- 2) 母体の高フェニルアラニン血症が胎仔脳発育に及ぼす影響
島田 司己 (滋賀医大・児)
- 3) BH_4 欠乏症のスクリーニングおよび DHPR 欠損症の酵素学的研究
成沢 邦明 (東北大・児)
- 4) BH_4 欠乏症の二次スクリーニングと DHBS 障害症の BH_4 補充療法
長谷 豊 (大阪市立小児保健センター)

B. 高メチオニン血症の鑑別診断に関する研究

大柳和彦(札幌医大・児)

C. ヒスチジン血症治療基準の再検討に関する研究

1) ヒスチジン血症治療基準の再評価

青木菊麿(母子愛育会・総合母子保健センター)

2) ヒスチジン血症児の発達と行動評価

武貞昌志(大阪市立小児保健センター)

D. ガラクトース血症の鑑別診断に関する研究

Paigen 法を応用したガラクトース血症の鑑別診断

一色玄(大阪市立大学・児)

E. クレチン症の鑑別診断に関する研究

高 TSH 血症の諸問題 一とくに測定上の偽高値について一

宮井 潔(大阪大学・臨床検査診断学)

III. 研究 成 果

A) 母性フェニルケトン尿症 (PKU) と悪性高フェニルアラニン血症に関する研究

母性 PKU の脳障害や心奇形の発生機序については動物実験も行われ、器官形成の臨界期における蛋白合成、PNA 合成障害が有力な成因と考えられている。大浦は蛋白合成障害以外の機序について検討し、またフェニルアラニン負荷による障害過程を鋭敏にあらわす可変的な示標を発見しようとして、フェニルアラニン負荷幼弱ラットの脳内ヌクレオチドについて検討した。その結果 ATP, UTP の相対的な低下が著明に認められた。このようなヌクレオチドの減少は核酸、蛋白質合成に大きな影響を与えるであろうと思われる。しかしそれが高フェニルアラニン血症に特異的なものかどうかは明らかではなく、今後さらに検討する必要がある。

母性 PKU に関連して PKU 女性の妊娠時の管理についてはまだ一定した基準が見られない。島田は雌マウスを 0.12% *p*-chlorophenylalanine (phenylalanine hydroxylase 阻害剤) と 3~6% のフェニルアラニンを含む飼料で飼育して慢性的な高フェニルアラニン血症を作った上で妊娠させ、その新生仔への影響を調べた。その結果新生仔マウスの脳内蛋白、DNA, RNA 量はいずれも減少しており、その実験条件下で母体の血中フェニルアラニン濃度の安全域を推定すると 11 mg/dl までが安全と思われた。しかし新生仔脳の 2', 3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase 活性は出生後高値を示すが日齢 28 で有意差は消失し、日齢 56 では有意に低値となった。従って高フェニルアラニン血症にさらされた胎児脳では出生後にミエリン形成障害が明らかになる可能性が大きく、出生後の長期間にわたる観察を行った上でなければ安全域は決定できない。この点は今後の課題である。

テトラヒドロビオプテリン (BH₄) 欠損症は血中フェニルアラニンの上昇により新生児期マススクリーニングで発見されるが、正常な発育を期待するためには BH₄ や神経伝達物質前駆

物質の補充療法をできる限り速やかに開始しなければならない。BH₄ 欠乏症にはジヒドロプテリジン還元酵素 (DHPR) 欠損症, ジヒドロプテリン合成酵素 (DHBS) 欠損症, および GTP シクロヒドラーゼ (GTPCH) 欠損症が知られているが, 成沢は血液濾紙抽出液を用いて DHPR 欠損症をスクリーニングする方法を考案している。DHBS 欠損症, GTPCH 欠損症についてはこのような酵素学的スクリーニングは不可能であるが, 尿濾紙を用いて尿中プテリン分析を行う方法を考案した。なお濾紙血中の DHPR および濾紙尿中のプテリン化合物はいずれも安定で郵送に耐えられるものであることを確認している。

このような BH₄ 欠損症の治療については BH₄ 投与が有効と思われるが, BH₄ 投与時の髄液ピオプテリン増加は軽微であり, また実際に BH₄ 単独療法では中枢神経症状の出現を防止できず, また神経伝達物質前駆物質補充療法 (L-DOPA, 5-Hydroxytryptophan, Carbidopa) により神経症状の改善を見た DHBS 欠損症症例が経験された (長谷)。従って BH₄ 欠乏症, 殊に DHBS 欠損症においては発見後できる限り速やかに BH₄ とともに神経伝達物質前駆物質の投与が行われなければならない。

B) 高メチオニン血症の鑑別診断に関する研究

高メチオニン血症に対するマスキングの目的はホモシスチン尿症にあるがそれ以外の高メチオニン血症の発見が増えてきている。一過性の新生児高メチオニン血症は未熟性や高蛋白乳によるものが多いが, 血中メチオニン値が著明に高く, 肝機能障害を伴い, 治療の必要な場合もあることが認められた (大柳)。ホモシスチン尿症やチロジン血症以外の持続性高メチオニン血症には筋異常や, 肝 methionine adenosyltransferase 欠損を伴う場合が知られているが, 大柳はこのような異常を認めず, 肝組織像で軽度の脂肪沈着をみるのみであった家族性持続性高メチオニン血症を報告した。新しい先天性メチオニン代謝異常症と思われ, その成因は今後の研究課題である。現行のマスキングによってこのような高メチオニン血症が種々発見されてくるわけであり, そのような症例についての管理基準を今後検討されなければならない。

C) ヒスチジン血症治療基準の再検討に関する研究

ヒスチジン血症は臨床症状の出現率が非常に低い良性の疾患であるとの意見も少ない。そのため 1977 年から 1984 年まで追跡調査された 1362 例について種々検討した (青木)。出産前後の状況 (分娩, 仮死, 呼吸障害, 黄疸) には特定の傾向が認められなかった。経過中に痙攣を伴った症例は 1.6% で, 健常対照よりも低頻度であった。脳波異常を示した症例も多くなかった。IQ または DQ の低値症例も健常群と比較して多くなかった。なお血中ヒスチジン濃度が 1 回でも 15 mg/dl 以上の値を示した症例数は 22.98% であった。これらのデータは本症が良性の疾患であることを示すものであったが, 今後血中ヒスチジン濃度との関連, 特に血中ヒスチジン濃度が 15 mg/dl 以上の値を示した症例との比較検討などが必要である。

このように知能障害、けいれんなどの発現率は低いのではないかとと思われるのであるが、知能は正常であっても学習障害や行動異常を示す場合もある。そこでヒスチジン血症児の発達評価と行動評価を行った(武貞)。患児の全体の発達指数は正常であったが発達プロフィールでは明らかに探索操作の面での低下がみられた。これは治療の有無には関係がなかった。行動評価では意欲と認知行動の項目での問題行動のチェック率が高く、発達評価での探索・操作の落ち込みと関連するものと思われた。しかし、行動評価や問題行動のチェック率は年齢が進むに従って減少しており、本症患児の平均年齢に近い正常同胞と比較すると有意の差はなくなるので発達のずれと考えられるものであった。今後血中ヒスチジン濃度との関連性を検討し、また長期間の追跡調査が必要である。

D) ガラクトース血症の鑑別診断に関する研究

ガラクトース血症には galactose-1-phosphate (Gal-1-P) uridyltransferase 欠損症, galactokinase 欠損症, UDP-galactose-4-epimerase 欠損症が知られており, Paigen 法によってこれらの異常がスクリーニングされている。Paigen 法には大腸菌 Q 396 株が用いられているが, その生長帯は gal-1-P や UDP-galactose による場合には辺縁が不鮮明となりその判定に苦慮している。一色は Paigen 法における成長帯の辺縁が不鮮明であった場合に, alkaline phosphatase または nucleotide pyrophosphatase で前処置する方法を考案した。前者で辺縁が鮮明になる場合は gal-1-P の増加する uridyltransferase 欠損症である。後者で前処置した後さらに alkaline phosphatase で処置することにより辺縁鮮明化すれば UDP-galactose の増加する 4-epimerase 欠損症が疑われる。前処置をせずに鮮明な辺縁を持つ生長帯が得られるならば galactokinase 欠損症が疑われる。従来 Paigen 法でスクリーニングされる糖類の同定には薄層クロマトグラフィーが用いられてきたが, この方法によると Paigen 法の手技のみにより鑑別ができ, また辺縁の鮮明化により正確なスクリーニングが可能となる。

E) クレチン症の鑑別診断に関する研究

現在クレチン症は TSH 高値を指標にしてスクリーニングされているが, その場合に問題となるものに測定上の偽高値がある。また鑑別すべき異常として乳児一過性高 TSH 血症がある。ヒト TSH に結合する IgG が胎児に移行して 2 抗体 RIA 法測定時に偽高値を示す場合が乳児一過性高 TSH 血症症例に含まれている可能性については血清稀釈試験で否定された。またサンドイッチ EIA 法における偽高値症例と原発性甲状腺機能低下症とは血清稀釈試験, TSH 添加試験, 経過観察の 3 点で鑑別可能であった(宮井)。

IV. まとめと今後の問題点

現行の新生児マススクリーニングにはなお多くの未解決の問題点が含まれていることが, 上記のような発表とその討議によって明らかにされた。

PKU については母性 PKU と BH_4 欠乏症が大きな課題である。母性 PKU については妊娠のどの時期が critical point であるのか、その時点で胎児に生じる異常は本当に非可逆的なのか、どの程度の高フェニルアラニン血症で胎児の障害が生じるのか、またその障害のなかに出生後に遅れて発現するようなものはないか、などが今後の課題と考えられた。

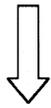
BH_4 欠乏症についてその鑑別診断法について種々の病態や週齢なども考慮した検討を行い、臨床症例数をふやさなければならない。またその神経伝達物質前駆物質による治療法と効果についてさらに検討を行わねばならない。

高メチオニン血症については未知の先天性メチオニン代謝異常症の存在する可能性が示されており、高メチオニン血症症例の追跡調査とその管理法についての検討が課題と思われる。

ヒスチジン血症についてはその治療の必要性という観点から検討された。しかし血中ヒスチジン濃度との関連などなお検討を要する問題が少なくない。

ガラクトース血症については、古典的な uridyltransferase 以外のガラクトース代謝異常症も同時に発見できるという点では Paigen 法が優れているが、Paigen 法そのものの改良が今回の研究結果であった。今後は Paigen 法などスクリーニング法をさらに改善するとともに、それらにより発見されたガラクトース代謝異常症の管理基準が課題とされるものと思われる。

クレチン症のスクリーニングについても一過性高 TSH 血症の病態などに未解決の課題が多い。また今回報告されたように手技に関連した異常もあり、手技の変革に伴って新しい問題が生じる可能性も考えられる。



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



1. 研究の必要性

先天性代謝異常症の新生児マススクリーニングは検査料公費負担の制度下を実施され、非常に大きな実績を挙げてきた。しかしそれとともに新生児マススクリーニング発足当時予想もされなかった新しい問題が多数生じてきた。種々の異型が発見され、新しい病態が明らかにされ、それらとの鑑別診断が必要となり、同時に現行スクリーニング検査によって発見されるスクリーニング対象疾患以外の種々の異常について、その本態の解明、対応のあり方が大きな研究課題となってきた。さらにスクリーニングで発見された患者の追跡調査から患者の成長にともなって派生するいろいろな問題点が明らかにされ、さらにスクリーニング対象疾患の管理について再検討を必要とする課題も生じてきた。

これらの諸問題のなかには従来の新生児マススクリーニングに関する研究班で検討されてきたものもある。しかしなお十分な追求がなされていないものが多く、また研究の進展にともなって新しい課題も生じてきている。われわれの研究班ではこのような問題点について検討して解決をはかることを目的としている。