

## 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 大浦敏明 大柳和彦  
川村正彦 黒田泰弘  
斎藤久子 沢田 淳  
島田 司巳 鈴木義之  
武貞昌志 成沢邦明  
成瀬 浩 長谷 豊  
宮井 潔

### I 研究の目的

新生児のマススクリーニングの発足とともに鑑別診断の必要な新しい疾患が見出され、その治療法が問われるようになる。プテリジン代謝異常症などはその代表例であろう。また早期発見と早期治療が行われ、「正常」に成長した患者については従来問題にならなかったことについての解決を迫られるようになる。マターナルPKUがその例といえる。このようにマススクリーニング施行中に派生する問題は少なくないし、また容易に解明できない問題が多い。我々の研究班ではこのような問題について研究し、以下のような成果をあげることができた。

### II 研究班の本年度構成

#### A マターナルPKUと悪性高フェニルアラニン血症

- 1) 高フェニルアラニン血症のラットにおける脳内ヌクレオチドの変化(III)  
周山逸人<sup>(1)</sup>, 松村昌洋<sup>(1)</sup>, 大浦敏明<sup>(2)</sup>  
( 1. 大阪市大小児科, 2. 大阪市更生療育センター )
- 2) 胎生期の高フェニルアラニン血症が生後の脳発育に及ぼす影響の組織学的検討  
島田司巳, 大矢紀昭, 山脇 保  
( 滋賀医大小児科 )
- 3) ジヒドロプテリジン還元酵素欠損症のDNA診断  
成沢邦明, 早坂 清  
( 東北大学病態代謝学 )
- 4) PTPS 欠損症患者治療中のプテリジン, カテコールアミン, セロトニン代謝  
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

### 1) 新生児期に診断しえなかったホモシスチン尿症の兄妹例

黒田泰弘, 武田英二, 伊藤道徳

(徳島大小児科)

### 2) SBD-F ケイ光誘導体による血液中総ホモシステインの定量について

大柳和彦<sup>(1)</sup>, 山口昭弘<sup>(2)</sup>, 福士 勝<sup>(2)</sup>, 水嶋好清<sup>(2)</sup>, 高杉信男<sup>(2)</sup>

( 1. 札幌医大小児科, 2. 札幌市衛生研究所 )

### 3) メチオニンスクリーニングのカットオフ値について

成瀬 浩<sup>(1)</sup>, 鈴木恵美子<sup>(2)</sup>, 渡辺倫子<sup>(2)</sup>

( 1. 杏林大学小児科, 2. 日本公衆衛生協会 )

## C ヒスチジン血症の諸問題の検討

### 1) ヒスチジン血症の診断・治療の問題点

鈴木義之

(東京都臨床医学総合研究所)

### 2) ヒスチジン血症児の発達と行動評価 — 健常児との評価比較と追跡評価 —

武貞昌志<sup>(1)</sup>, 松岡敏子<sup>(1)</sup>, 長谷 豊<sup>(2)</sup>, 山本裕子<sup>(2)</sup>, 鶴原常雄<sup>(2)</sup>, 大浦敏明<sup>(3)</sup>,  
成瀬 浩<sup>(4)</sup>

( 1. 大阪 市立小児保健センター精神神経科, 2. 同第一内科,  
3. 大阪市更生療育センター, 4. 国立神経センター )

### 3) ヒスチジン血症児の追跡調査

斎藤久子<sup>(1)</sup>, 和田義郎<sup>(1)</sup>, 森下秀子<sup>(2)</sup>, 石川道子<sup>(3)</sup>,

( 1. 名市大小児科, 2. 名古屋鉄道病院小児科, 3.  
3. 愛知県コロニー発達研究所 )

## D ガラクトース血症の鑑別診断

### 1) ガラクトース血症ラットにおける生化学的変化

竹村俊彦, 周山逸人, 一色 玄

(大阪市大小児科)

### 2) 蛍光法を用いたガラクトカイネース測定法

藤村有信<sup>(1)</sup>, 金田誠一<sup>(1)</sup>, 川村正彦<sup>(2)</sup>

( 1. 名古屋市衛生研究所, 2. 名城病院小児科 )

## E クレチン症の鑑別診断

### 1) 先天性 TSH 欠損症によるクレチン症の実態とマスキングの計画

宮井 凛<sup>(1)</sup>, 芦田信之<sup>(2)</sup>, 林崎良英<sup>(3)</sup>, 巽 圭太<sup>(1)</sup>, 松原謙一<sup>(3)</sup>,

( 1. 大阪大臨床検査診断学, 2. 大阪大医療技術短期大学部,  
3. 大阪大細胞工学センター )

## F 神経芽細胞腫の診断

### 1) 同一乳児尿中 VMA, HVA の経時的変動

— 神経芽細胞腫マスキリングの時期についての考察 —

沢田 淳<sup>(1)</sup>, 沼田公介<sup>(2)</sup>

( 1. 京都府立医大小児科, 2. 大阪血清微生物研究所 )

### 2) マスキリングで発見された 171 例の集計

— 特に、予後について —

沢田 淳<sup>(1)</sup>, 角田昭夫<sup>(2)</sup>

( 1. 京都府立医大小児科, 2. 神奈川県立こども医療センター )

## G 尿素サイクル代謝異常症マスキリング

### 1) EMA 法による尿素サイクル代謝異常症マスキリング

長谷 豊<sup>(1)</sup>, 山本裕子<sup>(1)</sup>, 大浦敏明<sup>(2)</sup>

( 1. 大阪市立小児保健センター第一内科, 2. 大阪市更生療育センター )

## III 研究 成 果

### A マターナル PKU と悪性高フェニルアラニン血症

大浦らは母性フェニルケトン尿症 (PKU) の脳障害の機序としてヌクレオチドの変化をフェニルアラニン負荷ラットで研究し, ATP の減少を明らかにした。今年度はこの ATP の減少を *in vivo*, *in vitro* で検討した。その結果, 脳内 acetyl CoA synthetase, choline acetyltransferase がともにフェニルアラニンより生じたフェニルピルビン酸で抑制されたが Phe 負荷妊娠ラット胎仔脳の上記酵素活性は抑制されなかった。そのため母性 PKU の胎児の脳障害はフェニルピルビン酸のためではないとの結論に達した。しかしこの結果は食事療法を中止した PKU では脳障害の生じうる可能性を示唆しており, 新しい問題を提起したものである。

島田らは慢性的な高フェニルアラニン血症下で妊娠させたラットより生まれた新生仔の脳障害を研究してきた。昨年度は脳内成熟型ミエリンの減少を明らかにしたが, 今年度は組織学的な検討を行い胎生期の高 Phe 血症により生じたと思われる樹状突起の分岐伸展の抑制を明らかにした。

プテリジン代謝異常症は PKU と早期に鑑別することが重要な疾患である。成沢らはジヒドロプテリジン還元酵素 (DHPR) 欠損症について乾燥濾紙血液での DHPR 測定, 乾燥濾紙尿によるプテリジン測定による診断法を開発してきた。昨年度からは DHPR 遺伝子の多型性について検討し, 4 種の制限酵素を用いて各々に RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) を確認できた。また健康人の約 60% が少なくとも一つのヘテロであり, 保因者診断, 胎児診断に有効な方法と考えられた。

プテリジンの代謝異常症の中で最も多く発見されているものは, 6-ピルポイルテトラヒド

ロプテリン合成酵素 (PTPS) 欠損症である。

長谷は PTPS 欠損症の治療症例について、神経伝達物質前駆物質 (L-DOPA, 5-HTD) と脱炭酸阻害剤 (カルビドパ) の十分量の投与が必要であることを示した。BH<sub>4</sub> は血液脳関門の通過性が悪いが、血中 Phe を普通食摂取下で正常域に維持するために必要であり、また L-DOPA, 5-HTP との相乗効果もあるようである。

#### B 高メチオニン血症の鑑別診断

現在ホモシスチン尿症は血中メチオニンの増加を指標としてスクリーニングされており、高メチオニン血症の鑑別が問題となる。

黒田らは、高メチオニン血症で発見されたものの遊離型ホモシスチンのみを測定して結合型ホモシスチンの測定を行わなかったために新生児期に診断できなかった兄と新生児期に血中メチオニンの増加が認められなかった妹とのホモシスチン尿症同胞例を報告し、今後の注意点を指摘した。兄については今後体液中の総ホモシスチン量を測定して確定診断を行えばよいが、妹の方のような症例については今後の検討が必要である。

大柳らはこれまで高メチオニン血症の診断と治療について検討してきた。今年度は黒田らが必要性を提起した総ホモシスチン量測定について、ジチオエスリトール還元処理と SBD-F ケイ光誘導体化を組み合わせ、HPLC で血中総ホモシスチンを測定する方法を検討した。

なお、成瀬らはマススクリーニングにおけるメチオニンのカットオフ値について、全国的に見て多少不一致の点があることを指摘した。

#### C ヒスチジン血症の諸問題の検討

斎藤らはヒスチジン血症 66 例について発達面の分析を行い、津守稲毛式、WISC-ITPA のいずれでも、IQ または DQ は患児群に低値であると報告した。

また、武貞らはヒスチジン血症患児は年少時期に、発達面からみると探索・操作・言語、行動面からみると意欲や認知行動で問題が生じうることを報告してきた。本年度は健常児に対して同一の方法で発達・行動評価を行い患児と比較したが、その結果、健常児と患児はともに類似の発達プロフィールを示し、従って本症では発達・行動は正常範囲にあると報告した。しかし、鈴木は脳障害の生じた症例はないにしても、それが単に血中濃度が高くならなかった結果なのか、あるいはヒスチジンの生物学的効果が著しいものでない結果なのか、もう少し定量的な実験が必要であるとコメントしている。

#### D ガラクトース血症の鑑別診断

川村は昨年度に引き続き放射性アイソトープを用いないガラクトカイネース測定法の開発に取り組み、DEAE-Sephacel カラムを用いてガラクトース 1-P を分離し、β-ガラクトース脱水素酵素を用いる蛍光法を報告した。

ガラクトース血症では I, II 両型とも無乳糖食を摂っていても正常者と比較して多量の内因性ガラクトールが尿中に排出されており, また中枢神経障害を伴う症例も報告されている。I 型では卵巣の機能障害も指摘されている。

一色らはガラクトース負荷ラットを用いて検討し, 脳ではガラクトールの比較的大量の蓄積とイノシトール 3 磷酸の減少を認めたが, 卵巣にはガラクトース, ガラクチトールの蓄積を認めなかった。従って卵巣の機能障害は他の原因によるものと思われるが, ガラクチトールが蓄積した場合は脳障害をおこす可能性も考えられ, 今後の検討も必要であると報告した。

#### E クレチン症の鑑別診断

宮井らは昨年度, 先天性 TSH 単独欠損症の一家系について検討し, TSH を構成する  $\beta$  鎖が欠損し,  $\alpha$  鎖に特異的な RIA で検討すると明らかに増量していることを証明した。本年度は先天性 TSH 単独欠損症 3 家系について DNA 分析を行うと, その祖先は同一で某県の出身であることが示唆された。このような地域については遊離型サイロキシンのマススクリーニングも併用すべきではないかとも思われる。

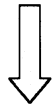
#### F 神経芽細胞腫の診断

沢田はスクリーニングを実施するに際し, 最も効率の良い時期を知るため同一乳児に経時的な尿中 VMA, HVA 値の変化を検討した。その結果生後 6 カ月頃に標準偏差, 変異係数が小さくなり, 正常値やカットオフ値の決定が安全に行え, 食事の影響や日内変動もまたないことを報告した。

また 61 年度までにマススクリーニングで発見された 171 例の予後について調査したところ生存例は 166 例(97%) と良結果であったが, 発見時に被膜を越えた進展や転移が認められているので, スクリーニング感度や時期についてさらに検討が必要である。

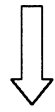
#### G 尿素サイクル代謝異常症マススクリーニング

長谷らは, 大阪市で Enzyme-multiple auxotroph assay を用い尿素サイクル代謝異常症の新生児マススクリーニングを 18 万 6 千人について実施し, 17 例のアルギニノコハク酸分解酵素活性低下例(うち 16 例はヘテロ保因者)を発見したことを報告した。今後継続すべきかどうかは検討が必要である。



## 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 研究の目的

新生児のマススクリーニングの発足とともに鑑別診断の必要な新しい疾患が見出され、その治療法が問われるようになる。プテリジン代謝異常症などはその代表例であろう。また早期発見と早期治療が行われ、「正常」に成長した患者については従来問題にならなかったことについての解決を迫られるようになる。マターナル PKU がその例といえる。このようにマススクリーニング施行中に派生する問題は少なくないし、また容易に解明できない問題が多い。我々の研究班ではこのような問題について研究し、以下のような成果をあげることができた。