

# 「代謝疾患・内分泌疾患等のマス・スクリーニング， 進行阻止及び長期管理に関する研究班」の発足にあたって

主任研究者 黒田 泰弘

## 〈はじめに〉

近年、日本経済のめざましい発展に伴う衛生環境の整備，衛生思想の普及，食生活の改善，予防接種および抗生物質の開発などにより感染症が激減し，小児の死因の上位を先天異常，悪性新生物が占めるようになった。したがってこれらの疾患の早期発見，早期治療および予防は今まで以上に重要になってきた。

先天代謝異常症，先天性甲状腺機能低下症（クレチン症），および先天性副腎過形成症は先天異常に含まれる疾患であり，治療せずに放置すると死亡したり，生存しても重篤な後遺症を残す。また神経芽細胞腫は白血病，脳腫瘍について多い小児のがんである。

そこで我が国においては昭和52年からフェニルケトン尿症，メープルシロップ尿症，ヒスチジン血症，ホモシスチン尿症，ガラクトース血症の先天代謝異常症5疾患を対象として検査費用公費負担により新生児マススクリーニング検査が全国的な規模で実施されている。

ついで昭和54年からは新生児を対象としたクレチン症のマススクリーニングが，昭和59年からは乳児を対象とした神経芽細胞腫のマススクリーニングが実施されるようになった。さらに平成元年からは先天性副腎過形成症の新生児マススクリーニングが開始された。

## 〈現行マススクリーニング対象疾患の発見頻度と治療効果〉

マススクリーニングの実施により我が国における各疾患の発見頻度が明らかにされた。表1に示すように我が国においてはクレチン症とヒスチジン血症の発見頻度が高く，約7千人から8千人に1人の頻度で発見されている。因に昭和63年度の全国の出生数は約130万人であり，ほぼ全新生児がマススクリーニングを受検し，クレチン症242名，ヒスチジン血症124名が発見されている。

神経芽細胞腫はVMA（バニルマンデル酸）の定性反応によるスクリーニングでは約2万人に1人，最近，全国的に実施されるようになった高速液体クロマトグラフィー（HPLC）によるスクリーニングでは約7,600人に1人の頻度で発見されている。

先天性副腎過形成症の全国的規模のマススクリーニングは平成元年に開始されたばかりであり，その結果はまだまとめられていない。厚生省研究班によるパイロットスタディーでは約1万9千人に1人の頻度で発見されている。

新生児マススクリーニングで発見された先天性代謝異常症とクレチン症の患児および乳児マススクリーニングで発見された神経芽細胞腫の患児は直ちに精査機関で診断，治療されて，表1の治療成績が示すようにマススクリーニングの効果を上げている。とくにフェニルケトン尿

症、ヒスチジン血症、クレチン症の大部分の発達指数（DQ）あるいは知能指数（IQ）は80以上であり、神経芽細胞腫の大部分は治癒が期待あるいは判定されている。

行政各機関、採血機関、スクリーニング検査機関および精査機関が一体となって成し遂げたこの現行マススクリーニングの輝かしい実績を基にして、今後、新たな疾患のマススクリーニングが追加されることが望まれる。

### 〈マススクリーニングに関する研究の必要性〉

小児を対象とするマススクリーニングは発見されたすべての患児が一生涯、心身ともに健康であることを最大の目標にしている。したがってマススクリーニングが実施される限り、この目標を達成するために弛まぬ研究がなされねばならない。

1) 現行マススクリーニングで発見され、治療されているすべての患児を長期間にわたって指導、管理する体制作りが研究されねばならない。また正常に発育、発達し、成人になった患児に拘わることが予想される諸問題に対する対策を研究しなければならない。たとえばマススクリーニングで発見されたフェニルケトン尿症（PKU）の女兒が妊娠可能な年齢にやがて達する。治療を中止したPKUの母親が妊娠すると胎児に遺伝的な異常がなくても母体由来の高濃度のフェニルアラニンに曝されるので小頭症、心奇形などをもったこどもが生まれてくる。このマターナルPKUの予防対策が早急に確立されることが望まれる。

2) 現行マススクリーニングが全国的規模で開始された後で提起された種々の問題点を研究し、解決しなければならない。表1に示すようにマススクリーニングの実施により対象疾患の発症予防効果を上げているが、さらに治療成績を向上させるための研究がまずなされねばならない。治療成績を向上させるためには採血機関、マススクリーニング検査機関、精査機関が今まで以上に緊密に協力し合い、情報がスムーズに流れるようにすることが重要である。またスクリーニング検査方法および精査方法の改良あるいは開発も重要である。

3) マスクリーニングは疾病の発症予防にきわめて有用であることが明らかにされたので、今後、マススクリーニングの対象となりうる新たな疾患が積極的に研究されねばならない。しかしマススクリーニングの対象疾患となるためにはつぎの条件を満たさなくてはならない。(1)放置すれば重大な障害をもたらす。(2)発生頻度がある程度高い。(3)スクリーニングで発見する時点では症状がほとんどないか、気付かれていない。(4)発見方法に偽陰性がない。(5)治療方法があり、効果が期待できる。(6)cost benefit（経済性）がある。またマススクリーニングの実施時期の検討も重要である。最近、マススクリーニングの対象疾患として検討されている疾患とその問題点を表2に示す。

以上のような考えに立って「代謝疾患・内分泌疾患等のマススクリーニング、進行阻止及び長期管理に関する研究班」が編成され、つぎの4つの分担研究班により研究を進めることとした。

#### I. 現行マススクリーニングにより発見された患児の管理と長期予後に関する研究班

（分担研究者 和田義郎）

- Ⅱ. 現行マススクリーニングシステムの問題点に関する研究班（分担研究者 成瀬 浩）
- Ⅲ. 現行マススクリーニング対象疾患の精査上の問題点に関する研究班  
（分担研究者 黒田泰弘）
- Ⅳ. マススクリーニングの新しい対象疾患とその実施年齢およびスクリーニング法に関する  
研究班（分担研究者 成澤邦明）
- 本年度の研究成果は分担研究者報告に記載されてある。

## 〈 文 献 〉

- 1) 多田啓也：日児誌87：2475，1983
- 2) 青木菊麿・他：新生児スクリーニング，森山 豊・他編，発行世話人 北川照男，1989，p.51
- 3) 中島博徳・他：同上，p.55
- 4) 沢田 淳：神経芽細胞腫マス・スクリーニング，母子愛育会編・発行，1989，p.52

表1 現行マススクリーニング対象疾患の発見頻度と治療成績<sup>1)-4)</sup>

疾 患	発 見 頻 度	治 療 成 績
1)フェニルケトン尿症	約1 / 11万	DQ(IQ)80以上：大部分
2)悪性高フェニルアラニン血症	約1 / 158万	最近良好な成果が得られるようになった。 死亡：16.7%
3)メープルシロップ尿症	約1 / 57万	IQ 120～80：47.6%，IQ 80～50：28.6% IQ 50～0：9.5%，死亡(ケトアシドーシス)：14.3%
4)ホモシスチン尿症	約1 / 105万	経過良好：83.3% 死亡(肺の血栓形成)：16.7%
5)ヒスチジン血症	約1 / 0.8万	異常なし：大部分，DQ(IQ)80以下：2.7%
6)ガラクトース血症I型	約1 / 79万	経過良好：84.6%，死亡(乳児期感染症)：15.4%
7)クレチン症	約1 / 0.7万	DQ(IQ)90以上：92.2%，DQ(IQ)89～85：3.1% DQ(IQ)84～80：2.6%，DQ(IQ)79～70：1.8% DQ(IQ)70未満：0.3%，
8)神経芽細胞腫	1 / 20,380 (定性法) 1 / 7,660 (HPLC法)	治癒が期待・判定される：97.1% 死亡(3/4は手術合併症)：2.3% 追跡不能：0.6%

HPLC：High Performance Liquid Chromatography

表2 最近検討されているマスキングスクリーニング対象疾患

疾患	症状, 障害	発生頻度	スクリーニング法	治療法	問題点
1) 家族性高コレステロール血症	動脈硬化, 虚血性心疾患, 脳梗塞	ホモヘテロ 1 / 100万 1 / 500	血中アポB (濾紙血; レザーネフェロメーター, ELISA) 血中総コレステロール (比色法)	低コレステロール食 コレステラミン	治療開始時間 スクリーニング時期
2) ウイルソン病	肝不全, 神経障害	1 / 約9千	尿中銅 (原子吸光法) 血中セロブアラスマミン (濾紙血; 免疫拡散法)	ペニシラミン トリエン 銅制限食	スクリーニング時期
3) ビオチン欠損症	脳障害, ケトアシドーシス, 皮膚炎, 脱毛, 角結膜炎, 運動失調	1 / 1万 ~ 数万 (外国) 部分欠損症 1 / 30 ~ 40	血清ビオチンニダーゼ活性 (濾紙血; 比色法)	ビオチン	黄色人種, 黒色人種には見出されにくい。皮膚症状のみ見られる部分欠損症は我が国でも発見されている。
4) アデニン・ホスホリボシル・トランスフェラーゼ (APRT) 欠損症	尿路結石, 腎不全	ヘテロ 1 / 100 ~ 250	尿中アデニン (濾紙尿; 呈色反応), 赤血球 APRT 活性 (濾紙血; 比色法)	低アデニン食 アロプリノール	無症状の症例がある。 スクリーニング方法の簡便性。
5) 尿素サイクル異常症	高アミノア血症 中枢神経障害	OTC欠損症, カルバミルリン酸合成酵素欠損症; 不明 上記2疾患以外; 1 / 18万 ~ 25万	血中シトルリン, アミノニチン, オルニチン, ASA分解酵素活性 (濾紙血; enzyme multiple auxotroph assay), 赤血球アルギナーゼ (濾紙血; 比色法), 血中アミノアアロト酸 (濾紙尿; 比色法, HPLC, GC/MS)	低蛋白食 安息香酸ナトリウム アールギニン	治療が容易ではない。スクリーニング前発症例も少なくない。スクリーニング法が不十分である。

表 2 ( つづき )

疾 患	症 状, 障 害	発 生 頻 度	スクリーニング法	治 療 法	問 題 点
6)有機酸血症	ケトアシドーシス, 中枢神経障害	1 / 11万以下	尿中有機酸(濾紙尿; GC, GCMS), 尿中乳酸(酵素電極 法), 尿中アシルカ ルニチン(濾紙尿; FAB/MS)	食事療法, ビタミン, カルニチン	治療が容易でない。スクリーニ ング前発症例も少なくない。
7)高オルニチン血症	網脈絡膜萎縮, 視力障害	不 明	血中オルニチン(濾 紙血; 酵素法)	プロリン	治療効果の検討を要す。 発見頻度が不明である。
8)先天性胆道閉鎖症	肝硬変, 肝不全	1 / 1万	血中グリコココロール ケノデオキシコロール 酸, ヒドロキシコレ ノイオン酸(濾紙血; RIA, EIA), 紙 血中総胆汁酸(濾紙 血; 酵素蛍光法), 尿中ピリルビン(濾 紙尿; 比色法)	肝門部空腸吻合術	偽陽性が多い。
9)先天性神経管障害	中枢神経障害	2 ~ 3 / 1000	母体血 $\alpha$ -フエトプ ロテイン, 超音波断 層法	胎児治療, 分娩方法 の選択, 新生児早期 治療	スクリーニング方法が不十分で ある。 治療効果の検討を要す。

ELISA : Enzyme Linked Immunosolvent Assay, ASA : Argininosuccinate, HPLC : High Performance Liquid Chromatography,  
GC : Gas Chromatography, GC / MS : Gas Chromatography-Mass Spectrometry,  
FAB / MS : Fast Atom Bombardment / Mass Spectrometry, RIA : Radioimmunoassay, EIA : Enzyme Immunoassay



## 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

近年,日本経済のめざましい発展に伴う衛生環境の整備,衛生思想の普及,食生活の改善,予防接種および抗生物質の開発などにより感染症が激減し,小児の死因の上位を先天異常,悪性新生物が占めるようになった。したがってこれらの疾患の早期発見,早期治療および予防は今まで以上に重要になってきた。

先天代謝異常症,先天性甲状腺機能低下症(クレチン症),および先天性副腎過形成症は先天異常に含まれる疾患であり,治療せずに放置すると死亡したり,生存しても重篤な後遺症を残す。また神経芽細胞腫は白血病,脳腫瘍について多い小児のがんである。

そこで我が国においては昭和 52 年からフェニルケトン尿症,メープルシロップ尿症,ヒスチジン血症,ホモシスチン尿症,ガラクトース血症の先天代謝異常症 5 疾患を対象として検査費用公費負担により新生児マススクリーニング検査が全国的な規模で実施されている。

ついで昭和 54 年からは新生児を対象としたクレチン症のマススクリーニングが,昭和 59 年からは乳児を対象とした神経芽細胞腫のマススクリーニングが実施されるようになった。さらに平成元年からは先天性副腎過形成症の新生児マススクリーニングが開始された。