

分 担 研 究

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

和 田 義 郎
(名古屋市立大学小児科)

フェニルケトン尿症などの先天代謝異常5疾患を対象とする新生児マススクリーニングが検査費用公費負担の原則の下に全国一斉に実施されることになったのは昭和52年10月のことである。現実には昭和52年度の推定出生数の1/2(年度半ばからの施行のため)を対象とし、その内の約50%が受検するものとし検査費用の1/3を国庫が負担し残りの2/3は各地方自治体が負担する形で開始された。当時はどの疾患も未だ十分に周知徹底していたわけではなかったため、発症に当たっての専門医師、検査技師、行政担当者達の苦労は並大抵のものではなかったと想像される。

しかし、こうした周囲の懸念をよそにマススクリーニングは着々と進み、昭和52年度中には合計して53人の患者が発見された。初年度の患者達はその後恙なく育ったならば昭和59年4月には小学校へ入学し、本年度は最終学年に達している筈である。昭和52年度の患者に限らず、マススクリーニングによって発見された年長の患児たちが、果して当初の期待通り勉学にも支障なく健全な小学生時代を過しているか否かを確認することはマススクリーニングに関係する研究者の一員としてゆるがせに出来ない重要な研究課題と思われる。

平成元年度に新しく発症した黒田班(主任研究者:黒田泰弘教授)の分担研究課題の1つに「年長患者の管理と長期予後に関する研究」が選ばれたことは、その点で意義深いものといえよう。

以下に順を追って各研究協力者の報告内容を要約するが、詳細については各々の研究報告書を参照していただきたい。

(A) 先天代謝異常症

まず長期予後に関する追跡調査グループ(青木菊麿氏)はこれまでに累積された症例について毎年アンケート調査を行い患者の状態の把握を行っているが本年度は全体の87%に当たる942例についてのデータをまとめている。この統計(a)の基となる資料が各医療機関から出ていることが特色で、これを各地方自治体から集計して厚生省が発表している統計(b)と比較し

てみると興味深い。スクリーニングテストで陽性を示した児の数が年度毎に集計される (b) に比して (a) は偽陽性や一過性の変化に過ぎなかった症例を除外し最終診断名で集計している点で価値の高いものであるが、追跡調査が長期に亘るため途中で連絡の途絶えた症例の散見されることが残念である。マススクリーニングの本来の目的である心身障害児の発生予防が確実に達成されているかどうかについて今後も継承していかなければならない研究である。

フェニルケトン尿症 (PKU) 患者の年齢層の上昇に伴って女兒患者の将来の結婚・妊娠が現実味を帯びた問題として新しく登場したが、その結果としてのマターナル PKU 発生を予防する必要性もそれに伴って大きくなっている。

マターナル PKU の治療法についての研究グループ (大浦敏明氏) は母体にフェニルアラニン制限食を与えた場合に二次的な減少を示す他のアミノ酸を補給したときの胎児への影響を検討している。ラットで高フェニルアラニン血症のモデルを作成し胎仔の血清・肝でロイシンのとりこみが減少することおよびその時にグルコースやチロジンを投与すると改善されることを明らかにしている。

また日本大学グループ (大和田操氏) は結婚・妊娠の適齢期にある女性患者の管理基準が未だ設定されていない点に着目し、種々検討した上での試案を提出している。同氏らは最近 PKU 患者に食事療法を実施しながら計画出産によりマターナル PKU の発生を予防した実績を有している。来年度以降はこの試案を班全体の成案とするための具体的検討がなされる見込みである。

またマターナル PKU と発生メカニズムについて動物実験で検討を続けるグループ (島田司巳氏) はマウスを用いて高フェニルアラニン血症の動物モデルを作成し、その親マウスから出生した仔マウスの生後の脳发育を生化学的に検討し、従来の組織学的研究の結果と比較している。生後 3, 4, 8 週では対照群に比して体重も脳重量も有意に減少しているが DNA, RNA では有意差がなかった。従って脳全体の細胞数は同じだがニューロン突起の伸展や細胞容積で劣ることを示している。

マターナル PKU の発生を予防する上で PKU 患者の地域的な発生状況を調査するグループ (住吉好雄氏) は患者管理の上で小児科医から産科医へのバトンタッチが円滑に行われる必要があるとし、そのための基礎資料を作るため、1985 年、1989 年に引続いて調査を実施して都道府県別の分布を明らかにしている。

ヒスチジン血症の追跡調査では名市大グループ (齊藤久子氏) は昭和 52 年から昭和 62 年までに生まれたヒスチジン血症患児 66 名を追跡調査し、4 例に自閉的傾向を認めたと報告している。この内、極小未熟児であった 1 例を除く 3 例は 2 歳以前の発達テストでは正常または境界領域内にあったが 3 歳以後に発達の遅れを示した。この発達テスト上の変化が出現した時期に丁度 2 症例では弟妹の出生が重なっていることは注目される事実である。

また同じヒスチジン血症の追跡調査をテーマとする大阪市立小児保健センターグループ (武貞昌志氏) はマススクリーニングの結果として当初予想されたような言語障害や知能発達の遅

れを伴わないケースが多く発見され、追跡調査にても良性と位置づけられるようになり実態に即した見直しが求められている一方で現実に発達障害や情動障害を持つ児が存在することから、ヒスチジン代謝異常とそれ以外の因子を想定した場合の両者の関連性によって症状が顕在化する可能性について検討を加えている。

高メチオニン血症についての研究グループ（長谷 豊氏）はメチオニンアデノシル転移酵素（以下 MAT）欠損が証明された高メチオニン血症 3 症例を長期間追跡し、身体発育・発達・血中メチオニン濃度などの変動について検討を加えている。血中メチオニンの半定量（ガスリー法）は元来ホモシスチン尿症のマススクリーニングのために採用された方法であるが、集計結果によればホモシスチン尿症と診断された症例は全体の極く一部（16 例）にしか過ぎず、他は肝障害（新生児肝炎など）や MAT 活性低下による高メチオニン血症である。ホモシスチン尿症との鑑別の上で今後はより早期に確定診断に至る方法の開発されることがおおいに期待されている。

（B）クレチン症

クレチン症の年長児の知能発達についての追跡調査から知能予後に関する諸因子を検討しようとするグループ（中島博徳氏，猪股弘明氏）は今年度は 6 歳 4 月から 10 歳 0 月までの 81 例に対し日本版 WISC-R 知能検査法で測定し、健常児より有意に低い 88.6 ± 18.2 の結果を得、これに影響を及ぼしている諸因子を分析した後に、(1) 初診時の甲状腺機能（特に臨床スコアと大腿骨遠位端骨核出現の有無）、(2) 病型の違い（異所性よりも欠損型の方が有意に低値）、(3) 初期治療に用いた T4 量 ($4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満であった場合に低値)、などの問題点を指摘している。以上のことから比較的低年齢の患児についても研究する必要がある、より多くの症例について検査を継続していくことが重要であるとしている。

クレチン症の適正な治療法についての検討グループ（鶴原常雄氏）は薬剤の至適投与量を決定するための指標として血中リバーstroイロドサイロニン（rT3）をとり上げている。クレチン症患児の血中 T4 濃度、遊離 T4 濃度と rT3 濃度には有意の相関があり、rT3 の血中濃度の変動しないようにコントロールしながら T4 を投与することによって甲状腺機能をより厳密に維持することが可能であると述べている。

（C）副腎過形成症

先天性副腎過形成症（CAH）の長期予後に関する検討グループ（諏訪城三氏）では、これまでのパイロットスタディの結果から 44 例の症例が CAH と診断されていることを明らかにした上でその長期予後を追跡調査したところ、塩喪失型が単純型の約 3 倍、女性患児が男性患児の 1.2 倍発見されていることが判った。全国では年間 60 名前後の患者発生が見込まれる。長期追跡についてはこの種目が全国的に実施（昭和 64 年 1 月）されてから間がないので次年度以降に研究が持越されている。

発見された CAH の症例の内の 2 例をとり上げて臨床経過と成長について浜松医大グループ（五十嵐良雄氏）が報告している。症例は 8 歳 2 月の男児と 6 歳 5 月の女児で、各々生理的補

償量の糖質コルチコイド投与により治療されているが、2例とも身体発育は正常であり、骨年齢も暦年齢相当である。但しこの治療法が必ずしも全症例にあてはまるわけではなく、クリーゼの場合には直ちに受診出来るような条件づけが必要であることにも言及されている。

(D) 神経芽細胞腫

神経芽細胞腫のマススクリーニングで発見された患児の管理と長期予後に関する研究グループ（埴 嘉之氏）は死亡調査票を根気強く調査して昭和 63 年度には 1 年間に 98 例の神経芽細胞腫による死亡のあったことを確かめ近年の死亡例の減少傾向を裏付けている。

また小児がん全国登録委員会資料によれば神経芽細胞腫の登録例数は変化していないが年齢構成の上では明らかに 0 歳児症例の増加を示し、マススクリーニングの効果を強く示唆している。

神経芽細胞腫のマススクリーニングによる発見例の画像診断と手術所見について検討を続けているグループ（角田昭夫氏）によれば 29 症例の内、原発部位は副腎・後腹膜・胸部（縦隔）にはほぼ等しく分布しており、23 症例までが I, II 期の早期発見例であった。画像診断の上では単純 X 線撮影・CT・超音波エコー・^{99m}Tc によるシンチグラフィなどが有効で、他の理学的所見が陰性の場合にも効果的である。手術術式の上からは 28 症例で全摘が可能であったが、腎臓に侵襲を遺さない温存手術も副腎原発 9 症例中の 8 症例で既に成功している。29 症例全例が生存し、その内の 11 症例は 2 年以上生存している。以上の結果によってマススクリーニングで早期に発見された症例が増え、治療成績も良いことが確認されたと述べている。

日本でのマススクリーニングシステムが従来はどちらかといえばシステムの検討や検査法の改善に主眼がおかれ、発見された症例の詳細な臨床的検討や長期追跡調査に関する研究レポートの少なかったことが諸外国のマススクリーニングと比較した場合に特徴の 1 つとなっている。彼我の間にこれ程の差を生じた理由として、マススクリーニングに関する基本的な考え方の違いや先天的な疾患に関する日本人特有の感情などが大きな影響を与えてきたことが挙げられる。しかし、マススクリーニングの体制の維持や発展に資する研究ももとより重要であるが、それだけに止らず患者が次第に成長するにつれ開けていく新しい環境の中で健全に育っているか否かを追跡調査することも重要な研究テーマというべきであろう。既に昭和 61 年に厚生省に対しこの方面の研究の発展が重要であること旨の要望書を提出し、アピールを続けてきたが、今年度から黒田教授による研究班の分担研究の 1 つとして「年長患児の管理と長期予後に関する研究」が正式にとり上げられたことには大きな意義がある。この方面の研究の推進に全力を尽くしたいと考えている。



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



フェニルケトン尿症などの先天代謝異常 5 疾患を対象とする新生児マススクリーニングが検査費用公費負担の原則の下に全国一斉に実施されることになったのは昭和 52 年 10 月のことである。現実には昭和 52 年度の推定出生数の 1/2(年度半ばからの施行のため)を対象とし、その内の約 50%が受検するものとし検査費用の 1/3 を国庫が負担し残りの 2/3 は各地方自治体が負担する形で開始された。当時はどの疾患も未だ十分に周知徹底していたわけではなかったので、発足に当たっての専門医師、検査技師、行政担当者達の苦勞は並大抵のものではなかったと想像される。

しかし、こうした周囲の懸念をよそにマススクリーニングは着々と進み、昭和 52 年度中には合計して 53 人の患者が発見された。初年度の患者達はその後恙なく育ったならば昭和 59 年 4 月には小学校へ入学し、本年度は最終学年に達している筈である。昭和 52 年度の患者に限らず、マススクリーニングによって発見された年長の患児たちが、果して当初の期待通り勉学にも支障なく健全な小学生時代を過しているか否かを確認することはマススクリーニングに関係する研究者の一員としてゆるがせに出来ない重要な研究課題と思われる。平成元年度に新しく発足した黒田班(主任研究者:黒田泰弘教授)の分担研究課題の 1 つに「年長患者の管理と長期予後に関する研究」が選ばれたことは、その点で意義深いものといえよう。