

# 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のまとめ

主任研究者 黒田 泰弘

## 〈はじめに〉

わが国において昭和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ニン症のマススクリーニングが、昭和59年からは乳児（6ヶ月）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。

マススクリーニングの実施によりわが国における各疾患の発見頻度が明らかにされ、また最近、マススクリーニングが開始された副腎過形成症は約2万人に1人の頻度で発見されている。マススクリーニングで発見された患児は直ちに精査機関で診断、治療されて、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、クレチニ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。しかし、マススクリーニングが実施され、データおよび経験が蓄積されるにつれて患児の長期予後、マススクリーニングシステム、精査等に関する問題点が数多く提起されるようになった。またマススクリーニングの新しい対象疾患の検討も望まれている。

## 〈本年度の分担研究と重点研究課題〉

マススクリーニングに関する問題点の解決をめざして、本年度もつぎの4つの分担研究班により研究を進めた。

- 1) 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）
- 2) 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）
- 3) 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）
- 4) 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）

また、本年度は過去2年間の研究成果を踏まえて下記の課題について重点的に研究を行うことを計画した。

- 1) マススクリーニングで発見され学童期に達した代謝・内分泌疾患患児の就学状況調査

- a) フェニルケトン尿症
  - b) メープルシロップ尿症
  - c) ヒスチジン血症
  - d) ホモシスチシン尿症
  - e) ガラクトース血症
  - f) クレチニン症
- 2) マターナル・フェニルケトン尿症予防のためのガイドライン作成
  - 3) 神経芽細胞腫による死亡率の調査等による神経芽細胞腫マスクリーニングの評価
  - 4) マスクリーニングで発見された先天性副腎過形成症児の追跡調査
  - 5) マスクリーニングにおいて発見できなかった症例の頻度調査と対策
    - a) 神経芽細胞腫
    - b) ホモシスチシン尿症
    - c) クレチニン症
    - d) 副腎過形成症
    - e) メープルシロップ尿症（間欠型）
  - 6) ガスリー法に代わりうるマスクリーニング法の開発
  - 7) 新しいマスクリーニングの実施方法の決定
    - a) 高コレステロール血症
    - b) ウイルソン病
    - c) ビオチニダーゼ欠損症
  - 8) マスクリーニングのコスト・ベネフィット

## 〈主な研究成果の概要〉

研究成果の詳細は分担研究者報告に記載されているが主な研究成果をここで概説する。

### 1) ヒスチジン血症と行動異常

ヒスチジン血症はヒスチジンを代謝するヒスチダーゼの欠損により体内にヒスチジンが蓄積する遺伝病である。本症は軽度の知能障害や言語発達遅延を伴うとのことで昭和52年から開始された新生児マスクリーニングの対象疾患の一つに加えられた。わが国では約8,000人に1人の頻度でヒスチジン血症患者が発見されている。発見された症例が増加するにつれて多田らの調査により低ヒスチジン食で治療した群と治療しなかった群とのIQに差異がないことが明らかになった。またマスクリーニングによって発見された症例の家族の中から治療されずに成長したヒスチジン血症の同胞例が多数発見され、そのIQはいずれも正常であることが明らかにされた。

青木らはマスクリーニングで発見されたヒスチジン血症約1,600例を調査分析し、①ヒスチジン血症は治療の有無にかかわらず、大部分の症例には異常は認められない②IQ,DQが

80以下の症例は全ヒスチジン血症患者の2.7%であり、血中ヒスチジン値との関係は認められない③ I Q, D Qが80以下の症例は周産期の障害の頻度が高い傾向にあるとの結論をえた。

したがって、ヒスチジン血症は食事療法をしなくとも正常に発育できる代謝異常であると考えられるようになった。しかし、最近、マスクリーニングで発見されたヒスチジン血症の一部の症例では学習障害、自閉傾向など行動異常がみられることが報告され注目を集めた。その後、マスクリーニングで発見されたヒスチジン血症患者で自閉傾向はみられなかつたとの報告もなされ、ヒスチジン血症と行動異常との関連性について議論されている。

齊藤らはヒスチジン血症児66例を対象にして3歳までは津守・稻毛乳幼児発達テスト、3歳以上の児には田研・田中ビネーテストおよびW T P A言語学習能力診断テスト、5歳以上児にはW I S C-R知能診断テストを心理判定員が行い、4例に自閉症状を見出した。しかし、血中ヒスチジン値の高低との関連は明らかでなかった。4症例を以下に提示する。症例1：小学校2年、総I Q 83（言語性I Q 69、動作性I Q 101）、漢字のテスト中に教師に答えを聞き、断わられると教科書を見、これを注意されると参考書を出すというようで状況の理解ができない。症例2：小学1年、W I S C-R総I Q 96（言語性I Q 100、動作性I Q 93）、I Qは正常範囲であるが、運動は苦手で、出来ないことがあると泣き、授業中は先生の話を聞いていない。しかし、漢字にはめざとく「連続失敗」、「休憩」、「知能検査」など読むことが出来た。症例3：小学1年、W I S C-R総I Q 99（言語性I Q 89、動作性I Q 111）、1時間の授業はきちんと聴いておれず、よそごとをしており、計算は可能であるが書取りはできない。症例4：5歳、極小未熟児、新生児期無呼吸発作あり2カ月間入院。けいれん発作、発達の遅れあり、3歳6カ月時D Q 42。現在、数字に興味があったり、コーヒーの缶をみるとU C Cといい、テスト場面で座るように指示すると「椅子に座って」といいながら着席し、テストの教示の反響言語がみられる。

武貞らはヒスチジン血症児24名（1歳11カ月～8歳11カ月）、延べ46名を対象にして増補新K式検査を専門歴25年の心理判定者が行い、児の行動特徴や親との面接による諸情報をもとにD Qの数値の意味付けを検討した。ヒスチジン血症児においてその多くは発達上、大きな偏りをもたないが約20%の児の発達に軽い遅れ（全体領域および認知適応領域89以下）がみられる。殊に言語・社会領域での遅れを示すもの（89以下）は35%であった。これらの傾向は3歳11カ月迄の児に顕著であり、4歳以上では例数が少なく個体差が大きく関与するが、上記の傾向がみられなくなった。

しかし、4歳未満でこのような特徴がみられることはそれらを基礎にしたその後の発達行動上に影響を与える、言語の遅れや自閉傾向・学習障害を惹き起す可能性があることを推測している。また言語・社会領域が認知・適応領域に比して低く、両者間で比較的大きな個人差をもつものが半数あり、就学期になれば学習障害と結びつく可能性も推測している。しかし、I Q, D Qの面で、また小児異常行動の評価の面で血中ヒスチジン値との相関は少なくとも認められなかった。

また武貞らはヒスチジン血症児40例を対象にして津守・稻毛式発達検査、小児行動評価尺度とともにM-S社会能力評価尺度を用いたアンケート方式で発達・行動を検討した。ヒスチジン血症児の発達指数の各領域のパターンは対照521名と有意差がなく、また治療・未治療群間でも差はなかった。しかし、発達が悪く異常と考えられる児9例（平均値：運動102、探索・操作87、社会86、生活習慣113、言語89）の頻度は対照群に比して高かった。社会能力、行動評価についても3歳児健康診査や小学校での問題児チェックによる問題児発生頻度よりは高いのではなかろうかと推測している。

本年度、武貞らはヒスチジン血症児92例の就学状況についてアンケート調査を行った。養護学級は2名（2.2%）であり、就学の延期はなく、学校生活で問題のあるもの5名（5.4%）であった。成績は3段階評価で「もう少し」のもの9名（9.8%）、5段階評価で「1、2」のものが10名（10.9%）であった。また言語面で症状のあるものは34.8%であるがそれが将来何らかの対人関係に影響すると考えられるのは厳しく見積もって10名（10.9%）、問題行動では20名（21.7%）であった。しかし、対照群のデータはない。

また行動面に関する質問10項目についてヒスチジン血症児95例と同年齢（6～10歳）の対照群163名と比較すると「声を出すことが少ない」は対照群に多く、「前に聞いたこと、言われたことを独語する」、「強情で自分勝手すぎる（友達が出来ない）」の項目がヒスチジン血症児に多いという結果をえた。

星野（日大医学雑誌50(1):63, 1991）はヒスチジン血症の小学生56名を対象に日常生活、学業成績、自閉傾向に関するアンケート調査を行い、つぎのように報告している。ヒスチジン血症児の身体発達は正常であり、日常生活も一般的の子供と変わりなく、学業成績にも問題はみられなかった。また言語障害や自閉傾向を示した例もみられなかった。

小児自閉症の診断のための質問事項17項目について該当項目ありと答えたのは2例であり、1例は「日課を変えることを拒む」の1項目であり、もう1例は「ものに対して異常な執着心をもつ」に該当し、強いて言えば「危険かどうか判断できない」に該当すると答えており、いずれもこの診断基準を満たすものではなかった。またアンケート方式で授業内容についても調査しているが「ついて行くのが難しい」が8.9%、「全くついて行けない」が0%であり、ヒスチジン血症以外の慢性疾患をもつ小児15名ではそれぞれ13.3%, 6.7%，であり両群間に有意差はみられなかった。

マスクリーニングで発見されたヒスチジン血症児における行動異常の頻度は上述したように報告によりかなり異なっている。その理由として次のようなことが考えられる。①インタビューワーク、アンケート方式など調査方法あるいは津守・稻毛発達検査など検査法の種類により検出感度が異なる②調査対象の年齢が異なる③自閉症の発生頻度は一般小児1万人に4～16人といわれており、ヒスチジン血症児における行動異常の頻度を出すためには調査対象数が少ない④対照が取られていないあるいは対照が報告者により異なる。

しかし、今までの研究成果をまとめると少なくとも次のことはいえよう。①マスクリーニ

ングで発見されたヒスチジン血症児の大部分は普通学級に就学しており正常であるが、一部で行動異常がみられる。行動異常がみられる症例はヒスチジン血症児の20%以下であろう。②ヒスチジン血症児において行動異常の有無と血中ヒスチジン値の高低とは相関しない。また低ヒスチジン食による治療群と非治療群とで行動異常の発現に差異はみられない。したがって低ヒスチジン食事療法により行動異常の発現を予防することはできないであろう。③ヒスチジン血症でみられる行動異常も早期療育により改善される。④ヒスチジン血症を除き、現行マススクリーニング対象疾患は治療せずに放置すると全例あるいは大部分の患者は知能障害をきたしたり、死亡したりする。一方、ヒスチジン血症は大部分が正常であり、一部が異常である。したがって、大多数を占める正常なヒスチジン血症児および家族が「遺伝病である」、「いつ発症するか」という精神的な負担を長期間に亘って被る。このことが現行ヒスチジン血症マススクリーニングの最大の問題点である。

以上の点を十分に考慮して現行ヒスチジン血症マススクリーニング・システムについて再検討が計られるべきである。

## 2) 神経芽細胞腫乳児マススクリーニングの有効性

神経芽細胞腫は白血病について多い小児がんであり、1歳未満に多く、1歳未満でしかも病初期に発見され治療されるとほぼ全例が治癒する。そこで世界に先駆けて沢田らにより生後6ヵ月乳児を対象にした尿中VMAスポットテストによる神経芽細胞腫のマススクリーニングが開始された。1985年からは全国的な実施になり、1988年にはVMAスポットテストに比して感度のよい液体高速クロマトグラフィー(HPLC)を用いるVMAおよびHVA定量によるスクリーニングが実施された。神経芽細胞腫患者はVMAスポットテストでは約2万人に1人、HPLCによるVMA、HVA定量では約5千人に1人の頻度で発見され、97%が治癒あるいは治癒見込みである。

最近、6ヵ月乳児を対象とした神経芽細胞腫のマススクリーニングの有効性について外国から次のような疑義が出された。①マススクリーニングの有効性はスクリーニング実施後に神経芽細胞腫による死亡率が低下したことを示すpopulation based dateが必要である。しかし、そのようなデータは出されていない。②神経芽細胞腫には予後良好なものと、予後不良なものとがあるが、マススクリーニングでは予後良好なものを見つけているのではないか。③1歳未満で発見されたほとんどの神経芽細胞腫は生物学的には予後良好なものであるという報告がある。④神経芽細胞腫には自然退縮するものがある。マススクリーニングではそのような自然退縮例を多く見出しているのではないか。⑤日本の全国集計による神経芽細胞腫の1~4歳死亡率はマススクリーニングが未だ十分には普及していないイギリスでの死亡率の推移とかわらない。⑥日本での神経芽細胞腫による死亡率の推移はマススクリーニング受検率の増加に伴って低下していないなどである。本研究班では次のような研究成果をえている。

埼は人口動態調査死亡票、小児がん全国登録調査票を用いて神経芽細胞腫による1~4歳死亡率(対人口10万)がマススクリーニング実施前に比して低下したことを認めた。

沢田らは日本小児外科学会悪性腫瘍委員会全国集計結果を用いて1～4歳例がマスクリーニング実施後、減少したことを示した。

永原は大阪市に申請された小児慢性特定疾患を利用し、病期は登録施設の担当者に直接問い合わせて資料とした。マスクリーニング導入により非マスクリーニング例のⅢ期例が26%から5.9%へと著減した。

山本らは栃木、新潟、長野、滋賀、埼玉5県を対象にして小児慢性特定疾患申請の診断書、症例調査により小児人口100万対の患者発生率は1歳以後では減少がみられなかったことを示した。

しかし、神経芽細胞腫の発生頻度は0.5万～2万人に1人であるので死亡票、小児慢性特定疾患申請書等の調査により神経芽細胞腫マスクリーニングの有効性を詳細に分析するためには症例数の把握率が高く、しかも毎年ほぼ一定であることが重要である。武田らは1971年に全国小児悪性腫瘍登録が開始されて以来、北海道全域を担当し、90%以上の高い捕捉率をあげている。したがって、神経芽細胞腫の発生率および死亡率の推移をみると北海道のデータが有用と思われる。

武田らは北海道全域を対象としてまず小児慢性特定疾患の治療申請書の名簿を参考にして各病院に患者の存在と病名を確認している。神経芽細胞腫マスクリーニング開始前からこの方法で登録の正確さを保っている。ただ年間の対象乳児数が約2万人とpopulation sizeが小さいことが難点であるが、すでに11年を経過しており、この間、常に一定の数字がえられているので問題ないであろう。

札幌市における人口10万人当たりの1～4歳発生率はスクリーニング開始前(1974～80)の3.493から開始後(1981～89)の1.251へと64.2%減少している。一方、5歳以上の発生率では減少がみられなかった。また、1～4歳死亡率は人口10万人当たり2.029から0.671へと有意に低下しており、5歳以上の死亡率には有意な低下がみられなかった。

このようにマスクリーニングが実施される生後6カ月以後の1～4歳児の神経芽細胞腫発生率が減少し、同時に0～4歳児の死亡率が減少していることはマスクリーニングの有効性を示している。今後、さらに、症例の把握率が高く、一定である集団での長期に亘る調査が望まれる。

### 3) 新生児マスクリーニングの費用一便益分析

久繁はわが国で実施されている内分泌・代謝疾患マスクリーニングの中からフェニルケトン尿症スクリーニングを選び、経済評価を実施した。評価方法として費用一便益分析を用いた。120万人の新生児を分析対象として設定し、疾患の発生率を1/80,500とした。判断分析により問題を構造化するとともに費用と便益に関する項目の把握と実態調査を実施した。その結果、フェニルケトン尿症スクリーニング・プログラムの費用一便益比は1:2.5、純便益は3,400万円(1患者当たり)であった。したがって、このプログラムは効率的であることが認められた。

今後、他の現行マスクリーニング対象疾患についても費用一便益の面からマスクリーニングの有用性を検討する必要がある。そのために費用一便益分析に必要な正確なデータの蓄積が重要である。

#### 4) ガスリー法に代りうる新しいスクリーニング法の開発

現在、フェニルケトン尿症など代謝異常症スクリーニング検査には細菌を用いるガスリー法が使用されている。しかし、この方法は半定量法であるので、感度のよい定量法の開発が望まれる。成瀬、辻らはフェニルケトン尿症のスクリーニングにフェニルアラニン脱水素酵素を使用し、通常の比色用マイクロプレートリーダーで測定しうる濾紙血中フェニルアラニン高感度定量法を開発した。

この方法の信頼性、再現性、感度などについて全国10カ所のスクリーニングセンターで検討され、血中フェニルアラニン 2 mg / dl 以上の症例を見出すことは可能であり、再現性、信頼性についても問題のないことが明らかになった。また同様な方法でメープルシロップ尿症、ガラクトース血症のスクリーニングも可能であった。

現在、日本のほとんどのスクリーニングセンターは比色用マイクロプレートリーダーを保有しているのでどこのスクリーニングセンターでも本法によりスクリーニングは可能である。この方法を導入すれば定量的でかつ客観的な記録を残しうるスクリーニングに発達するであろう。

#### 5) ウイルソン病および高コレステロール血症のマスクリーニング

ウイルソン病は出生 3 万～ 3.5 万人に 1 人と比較的の頻度が高い銅代謝異常症であり、血中セルロプラスミンが低値を示す。青木らの全国実態調査によれば初診時すでに劇症肝炎や肝不全を呈しており、救命率は極めて低い。したがって発症前に診断し、治療することが極めて重要である。また銅キレート剤である D - ペニシラミンによる治療法も確立されており、マスクリーニングを実施する価値がある。

青木ら、北川ら、荒島らによって血中セルロプラスミンを測定するマスクリーニング法が開発され、乳幼児学童を対象としたパイロットスタディーによりその有用性が明らかにされた。また血中セルロプラスミンは正常新生児でも低値を示すので青木らはマスクリーニングは幼児期前半、遅くとも 5 歳までに実施することを提言している。しかし、多田ら、北川らが指摘したように濾紙血中ではセルロプラスミンは不安定であるのでマスクリーニングの実施に当たり濾紙血の保存、輸送に関しては厳密な条件設定が必要である。

小児期から動脈硬化の初期病変がすでにみられることが報告され注目を集めている。動脈硬化症の主要危険因子である高コレステロール血症を小児期に見出し、長期間に亘る予防対策をたてることは重要である。

松田らは濾紙血中のアポ B、アポ A - I 測定による高コレステロール血症のマスクリーニング法を開発した。森内、牧ら、浅見らは濾紙血あるいはガラス毛細管血中総コレステロール測定によるマスクリーニング法を開発した。幼児を対象とした予備的スクリーニングを行い、高頻度に患者を見出した。高コレステロール血症の治療においては食事療法が重要であり、治療

のための食習慣は幼児期につけておくことが大切である。浅見らは新生児期でも高コレステロール血症のマスクリーニングは実施可能であることを報告している。しかし、幼児期にマスクリーニングを行っても遅くはないであろう。

ウイルソン病と高コレステロール血症のマスクリーニングは現行新生児マスクリーニングとは別に、幼児健康診査の一環として1歳6ヶ月あるいは3歳時に小児科医に採血を依頼し、実施されることが強く望まれる。

#### 〈謝　　辞〉

終りに3年間に亘る班員各位のご協力と厚生省母子衛生課のご支援に深謝する。

**↓ 検索用テキスト OCR(光学的文書認識)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

わが国において昭和 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ニン症のマスクリーニングが, 昭和 59 年からは乳児(6 カ月)を対象とした神経芽細胞腫のマ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クリーニングが開始された。マスクリーニングの実施によりわが国における各疾患の発見頻度が明らかにされ, また最近, マスクリーニングが開始された副腎過形成症は約 2 万人に 1 人の頻度で発見されている。マスクリーニングで発見された患児は直ちに精査機関で診断, 治療されて, マ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, クレチニ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。しかし, マスクリーニングが実施され, データおよび経験が蓄積されるにつれて患児の長期予後, マスクリーニングシステム, 精査等に関する問題点が数多く提起されるようになった。またマスクリーニングの新しい対象疾患の検討も望まれている。