

## マススクリーニングシステムに関する研究班

### 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

分担研究者 和田 義 郎

厚生省心身障害研究マススクリーニング研究班の分担研究のプロジェクトの一つとして「マススクリーニングによって発見された患者の長期予後に関する調査研究」が加えられて満3年になる。本邦で最初に先天代謝異常5疾患に関する新生児マススクリーニングテストが全国的な規模で実施されたのは昭和52年(1977)10月であるから、以来14年の間に発見された患者の数は夥しいものとなり中でも初期に発見された患児は既に中学生となっている筈である。「早期発見と発症予防による患者の健全育成」を建前としてきたこの事業が本当に医学的にも社会経済的にも効果を挙げているのかを評価する上で患児の長期予後調査は不可欠のテーマであり、今後も継続されるべきプロジェクトである。

平成3年度はこれまで3年に亘る分担研究のまとめの時期に当るので、各種疾患についての具体的な追跡調査に関するレポートを中心に研究成果を振り返ってみることにする。

#### [A] 先天代謝異常

青木菊麿氏(母子愛育会総合母子保健センター)等はフェニルケトン尿症(以下 PKU)、良性高フェニルアラニン血症(以下 B-PHE)、ピオプテリン欠乏症(以下 BIOP)、メープルシロップ尿症(以下 MSUD)、ホモシスチン尿症(以下 HOMO)、ガラクトース血症(以下 GAL)の6種類の疾患を対象に就学年齢に達している患児を抽出し、主治医に質問表を送り家族と主治医に記入並びに回答を依頼した。回収率73%(110回答/150症例)の時点での集計では、(1) PKU は64人/65症例が普通学級に入学している。勉学成績は平均して良好の範囲に入る。しかし健常な兄弟と比較すると30%が「わるい」と答えている。(2) MSUD では4人/13症例が「問題あり」として居り、健常な兄弟と比較すると大部分が「わるい」と答えている。(3) HOMO では8症例の内高メチオニン血症との鑑別に時間がかかり結局眼科的問題を生じ就学に影響したケースが2人もあった。(4) B-PHE, BIOP, GAL では大きな問題は出ていない。

マターナル PKU については大浦敏明氏(大阪更生療育センター)等は高フェニルアラニン(以下略して Phe)血症ラットの糖代謝を研究して、胎児の内に既に血糖が低下しはじめてい

ることを明らかにした。糖原性アミノ酸の代謝が阻害されていることもこれに一層拍車をかけているからマターナル PKU 発生予防には糖代謝の重要性を認識すべきであるとしている。

住吉好雄氏（横浜市愛児センター）はマターナル PKU に関連して、他の先天代謝異常でも母体に異常がある場合の胎児への影響について検討している。MSUD ではまだ実際の例はないが Holmgren らは「患児が成長し妊娠した時に血中に分岐鎖ケト酸が増していれば胎児はマターナル PKU の場合と同じように中枢神経系の障害を示すであろう。」と述べている。HOMO では妊娠により血栓形成の危険が増すことが指摘されている。また流産・死産例の報告も多い。上記の事柄をまとめると HOMO では胎児のみならず母体（患者）の生命をも脅かす怖れが大きいと言える。GAL については妊娠中の母体（患者）管理が重要であり、さもないければ母体で産生されたガラクトールが胎児に運ばれ胎児の白内障の原因になるとしている。

大和田操氏（日本大学）等は妊娠を希望する女性患者に対してマターナル PKU 発生予防のための Phe 制限食療法の実際について検討し、血中 Phe 許容濃度、栄養所要量および外来における管理基準設定を試みている。また血中 Phe 値が 10 mg/100 ml 以下で安定している場合には自己採血した血液濾紙を用いる測定法が有用という。

島田司巳氏（滋賀医大）のグループは日本人 PKU の家系解析に RFLP（制限酵素断片長多型）のみでは効果が不十分として新たに PCR-SSCP 検出法（ポリメラーゼ連鎖反応-単鎖 DNA 構造多型検出法）による分析を試みた。その結果、従来は 16~20% に過ぎなかった診断率が 50% 強にまで向上したという。

ヒスチジン血症マススクリーニングの当否については毎年議論が旺んであるが、学齢期のヒスチジン血症患児の行動障害や発達障害について武貞昌志氏（大阪市立小児保健センター）等は長期追跡中の 53 名に関して調査を行い同年齢対照群と比較している。言語面で症状のあるもの 34.8% であるが、将来何らかの対人関係に影響すると考えられるもの（10.9%）があり、問題行動は 21.7% に認められた。名古屋市および近郊での同様の調査によれば「声を出すことが少ない」「前に聴いたこと云われたことを独り言のように言う」という項目では有意差をもってヒスチジン血症群が多い。マススクリーニングとの関係ではヒスチジン血症が特殊な状況下で知能発達などの危険因子になる可能性は否定しきれないとし、「さらに知能障害のある患者をスクリーニングすると、新生児スクリーニングで発見される頻度の 10 倍の頻度でヒスチジン血症が発見されること、ヒスチジン血症と報告された発端者の約 8 割に脳障害があること、低ヒスチジン食事療法により運動失調や痙攣の改善した報告例のあること、自閉症状をしめす例があることや精神症状を伴う成人ヒスチジン血症例の報告などを総合すると直ちに中止するには危険が大きいように思われる。」と述べている。

斎藤久子講師（名古屋市立大学）等はヒスチジン血症患児の中に自閉性障害や言語発達の遅れや学習障害がみられ、PKU に対するような食事療法のみでは有効と思われなかったことより方針を転じ、乳幼児期早期からの治療教育が可能かどうかを検討している。14 症例を集め親子教室を実施したところ、愛着行動の異常や自閉性障害などをもつ 3 症例は AIDS 尺度（ス

トレス時の母子愛着指標)では明らかな改善を示した。ヒスチジン血症のように早期発見が可能な疾患でありながら適切な対応が出来るような体制が整っているとは言い難い現状なので、今後は体制の整備が急務であると指摘している。

ホモシスチン尿症に関しては長谷豊氏(大阪市立小児保健センター)等は 2-ME(メルカプトエタノール)で処理した検体を薄層クロマトグラフィで展開して新しい安定物質(S-2-ヒドロキシエチルチオホモシステイン)を得た。この方法は従来の報告より遥かに多量のホモシステインが血中、尿中に存在することを明らかにし、今後のマススクリーニングでの確定診断に利用出来るものと思われる。

川村正彦氏(名城病院)等は 1972年から1987年の間に出生した11例のガラクトース血症1型の患者の長期予後を検討し、1973年以前に生まれた症例の中に白内障3例、卵巣機能障害1例が認められたと報告している。またそれらの患者たちの学業成績はすべて中または中の下だが全例とも普通教育を受けている。

また同氏は藤村有信氏(名古屋市衛生研究所)と協力してガラクトースを簡便迅速に定量する高感度比色法を新しく開発している。この方法によれば直径3mmの血液ディスク1枚で十分に定量が可能である。

#### [B] 先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)

クレチン症については猪股弘明氏と中島博徳氏(ともに帝京大学市原病院)はマススクリーニングで発見されなかった症例を全国調査により集計した。合計12例の内訳は、事務上の手違い1例、測定上の問題1例、カットオフ値の問題3例、TSH(甲状腺刺激ホルモン)遅発上昇型7例であった。

また第2回全国調査の最終報告として、マススクリーニングで発見され、6歳以上に達した患児のIQ(知能指数)の調査集計を行った。152例(但しダウン症1例を除く)の成績は全尺度IQが $99.9 \pm 13.7$ (60~132)を示し、前の第1回全国調査の成績より改善されていたが、なお一般小児推計値よりは低い。下位項目の内、論理的・抽象的思考能力が低く、指示に従う能力は高い傾向を示した。

鶴原常雄氏(大阪市立小児保健センター)等はクレチン症患児にT4(サイロキシン)を投与して治療を行う場合の至適投与量決定のために $\gamma$ T3(リバーストリイオドサイロニン)が指標となり得るかを検討した結果、 $\gamma$ T3濃度は生体の甲状腺機能状態を他の指標に比べより鋭敏に反映するとの結論を下している。

#### [C] 先天性副腎過形成症

諏訪城三氏(神奈川県立こども医療センター)等によればマススクリーニングによって発見された先天性副腎過形成症の患児は147例に上る。平均在胎期間や出生体重には対照との間に差はない。頻度は1対19,806、男女比は1対0.9、病型別では塩喪失型単純型の比は4.3対

1で塩喪失型が圧倒的に多い。臨床的に低ナトリウム血症を呈したものが全症例の80%以上を占めることは、病型の判定よりも先に迅速な医学的対応を必要とする証拠と思われた。

五十嵐良雄氏（浜松医大）等は本症患者の長期管理において成長の指標にオステオカルシンが有用か否かを検討した。経過中に多量の副腎皮質ホルモン投与を必要としたり、治療中に成長が減退した症例では血清オステオカルシンが低値を示したことから、成長の指標として用いる場合には有用であり、更に他の成長関連因子や骨量測定などと併用すれば信頼度は更に上るものと予測している。

#### [D] 神経芽細胞腫

埜 嘉之氏（東邦大学）は15歳未満で死亡した症例の調査票を調べ、その内神経芽細胞腫によって死亡した小児の実数を把握しようと試みている。その調査の結果として1歳から4歳の間での神経芽細胞腫による死亡は平成2年度に至って0.63と著明に低下し、それは生後6カ月の時点で実施されているマスキングの効果によるものと評価している。

角田昭夫氏（神奈川県立こども医療センター）等は生後6カ月時でのスクリーニングに加え1歳半健診を利用した再スクリーニングを試行し、240検体についてVMA、HVA値の測定を行った。実際には患児はまだ発見されていないが地域住民の関心が予想以上に高いことを知ったとしている。

また同氏等はマスキングで発見された症例とそれ以外で発見された症例との間の比較を試み、前者38症例の全例が治癒したのに対し後者は20症例中8症例が死亡していることからマスキングは有効と判定し、今後は母親教育の徹底、施設入所（入院）中の子どもにも受診の機会を与えることなどの工夫が必要であると述べている。

以上、長期予後追跡研究グループの研究成果を概説した。詳しい内容についてはこの後に掲載されている個々のレポートを参照していただきたい。どの種目をとってもマスキング検査は諸外国に比し高い受検率を誇り、十分な検査精度を維持しながら行われているが、治療効果の上ではマスキング発足当時の「とにかく救命」から最近では患者のQuality of life (QOL, 生活の質)の向上に主眼が移ってきたことも関係して治療の評価、追跡調査の方法などについて研究者間でも意見の岐れる部分が見られる。今後更に研究を継続して全国的な視野で治療法・結果の評価法を確立することが期待される。

終りに臨み、平成元年度から3年間に亘り御指導を賜った黒田泰弘教授と研究協力者各位に深甚なる謝意を表す。



## 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



厚生省心身障害研究マススクリーニング研究班の分担研究のプロジェクトの一つとして「マススクリーニングによって発見された患者の長期予後に関する調査研究」が加えられて満3年になる。本邦で最初に先天代謝異常5疾患に関する新生児マススクリーニングテストが全国的な規模で実施されたのは昭和52年(1977)10月であるから、以来14年の間に発見された患者の数は夥しいものとなり中でも初期に発見された患児は既に中学生となっている筈である。「早期発見と発症予防による患者の健全育成」を建前としてきたこの事業が本当に医学的にも社会経済的にも効果を挙げているのかを評価する上で患児の長期予後調査は不可欠のテーマであり、今後も継続されるべきプロジェクトである。

平成3年度はこれまで3年に亘る分担研究のまとめの時期に当るので、各種疾患についての具体的な追跡調査に関するレポートを中心に研究成果を振り返ってみることにする。