

マス・スクリーニングで発見された患児の全国追跡調査の必要性

患者の便益の立場から

芳野 信¹、黒田泰弘²

要約：現行の新生児代謝内分泌疾患のマス・スクリーニングで発見された患児の治療経過の全国追跡調査がもたらす便益のうち、患者への寄与につき、文献的に検討を行った。その結果、現行の追跡調査によって以下の様な治療プロトコルの改善がなされつつある事が明らかになった。1) フェニールケトン尿症における治療で、幼児期以降の血中フェニールアラニン濃度は現行の治療目標値よりももっと低値に維持する事により、知能予後の一層の向上が期待できる。2) ホモシスチン尿症にたいするビタミンB6大量投与は副作用予防の観点から慎重な対応が必要である。3) クレチン症の初期治療におけるL-サイロキシンの投与量は、かつて一般的に投与されていた量よりも多量の投与によって知能予後の改善が期待できる。以上のように追跡調査は治療プロトコルの改善を介して患者に便益を与えている。

見出し語： 追跡調査、便益、フェニールケトン尿症、ホモシスチン尿症、クレチン症

目的：現行のマス・スクリーニングの追跡調査を行う事がもたらす便益のうち、患者が受ける便益、特に治療上の改良点について検討すること。

研究方法： 現行のマス・スクリーニング対象疾患の治療成績の追跡調査結果に関する文献を収集し、そのなかから、予後の改善につながると判断される治療プロトコルの変更点をまとめた。

結果：

1. フェニールケトン尿症 (PKU)

本症の治療は多くの場合、厚生省の勧告治療指針

(1977年)¹⁾に沿って行われている。青木ら²⁾の追跡調査によれば、マス・スクリーニング開始前の症例に比べて、開始後の症例の知能予後は明かに改善されているが、大和田ら^{3) 4)}は、マス・スクリーニング発見例でも約20%はIQ90以下であり、さらにIQとその測定時の血中フェニールアラニン濃度との間に負の相関が認められることを報告し、その要因の一つに、治療経過中の血中フェニールアラニン値が高い事を指摘している。そして、従来よりも厳格な治療目標に沿って治療した例では、良好な知能が維持できることを示し、新たに幼児期以降から学童期の治療目標(表1)を提唱している。

¹久留米大学小児科 (Dept. Pediatr. & Child Health, Kurume University)

²徳島大学小児科 (Dept. Pediatr., Tokushima University)

この治療基準に沿って治療を受けた症例は本邦ではまだ少数であるが、欧米では同程度の治療基準で良好な成績を挙げている報告^{5) 6)}が蓄積されつつあり、わが国の症例でもより厳格な治療の普及により知能予後の改善が期待できる。

表1 フェニールケトン尿症の治療基準⁴⁾

乳児期～幼児期前半	: 2-4 mg/dl
幼児期後半～学校前半	: 4-6 mg/dl
小学校後半	: 6-8 mg/dl
中学生	: 8-10 mg/dl
それ以後	: 10-15 mg/dl

2. ホモシスチン尿症

欧米のホモシスチン尿症（シスタチオニン-β-合成酵素欠損症）の患者のおよそ半数は薬理学的量のビタミンB6に反応するため、ビタミンB6の投与が行われる。わが国でも、暫定治療指針¹⁾に従い、ビタミンB6の試験的投与が一般的に行われてきた。しかしその過程で呼吸不全や肝障害を示す例^{7) 8)}があいついで報告された。それらの症状とビタミンB6投与との因果関係は現在のところ、明かでないが、暫定処置としてビタミンB6の大量投与は当面中止する勧告が出された⁹⁾。Yoshidaら¹⁰⁾は薬理学的投与量のリン酸ピリドキサルを投与したところ肝機能障害を呈したが、休薬で正常化し、さらに塩酸ピリドキシンの再投与では肝機能を来さなかった年長症例を報告し、肝障害発症には投与ビタミンB6の化学型も関係する可能性を示唆した。いっぽう新生児例ではいずれの化学型の製剤の投与でも肝障害等を呈した症例⁷⁾がある。従って、本症に対するB6投与の見直しは投与量、化学型の両面からの検討が必要であろう。

3. クレチン症

マス・スクリーニング開始初期の症例では、6歳～10歳知能は正常低値ないし有意低下の例がかなりあることが追跡調査によって明らかになった¹¹⁾。

その原因は精検受診および治療開始の遅れや、初期治療時の甲状腺ホルモン（L-サイロキシン）の投与量が4～6 μg/kg/日と、量的に少ない傾向があったこと^{12) 13)}が指摘されていた。特に治療開始前の血清T4値が極めて低値の症例では、もっと多量の補充量が必要なが明かになり、施設によっては全例10 μg/kg/日^{14) 15)}が採用されている。

考察： 上記3疾患の治療上の問題点は、現時点での少数例での経験および外国の同種の検討結果から判断する限り、改善すべき点としてほぼ確定した印象がある。しかし、その効果の評価には推計学的に妥当な効果評価のデザインにのっとりた前方視的、あるいは後方視的評価計画が必要であろう。追跡調査の形態もこの目的にそのような変更が必要かも知れない。個別の疾患で見ると、PKUについては、より厳格な治療基準での成績を全国的に蓄積して、その効果を従来のプロトコールによる治療例の知能予後と対比する実証的検討が必要であろう。またクレチン症の初期治療における補充量の問題もその増大が知能予後の改善にどの程度寄与するかにつき、より多数の症例の追跡調査によって実証的根拠が得られることが期待される。

また今回取り上げた問題以外にも、追跡調査により重要な情報が得られる検討課題として、ホモシスチン尿症におけるその他の治療法、たとえばベタイン補充の効果・副作用の検討、メープルシロップ尿症の急性発作期の管理方法、ガラクトース血症女児での不妊の問題などがある。

文献：

- 1) 多田啓也ほか、日児誌、81:840-845, 1977
- 2) 青木菊麿、小児内科、23:1887-1891, 1991
- 3) 大和田 操、日本スクリーニング学会誌、4:29-30, 1994
- 4) 大和田 操、小児内科、12:1985-1989, 1994
- 5) Smith, I et al, Arch Dis Childh, 65:311-316, 1990
- 6) Cockburn, F et al, Arch Dis Childh, 68:426-427, 1993
- 7) 安達昌功ほか、日本スクリーニング学会誌、4:35-42, 1994

- 8) 佐藤 弥ほか、日本先天代謝異常学会雑誌、10: 69, 1994
- 9) 多田啓也、日児誌、99:598, 1995
- 10) Yoshida, I et al. J Inher Metab Dis, 8:91, 1985
- 11) 中島博徳ほか、昭和63年度厚生省心身障害研究報告書、pp36-39
- 12) 中島博徳ほか、昭和63年度厚生省心身障害研究報告書、pp42-49
- 13) 猪股弘明ほか、平成元年度年度厚生省心身障害研究報告書、pp45-48
- 14) 猪股弘明ほか、平成3年度年度厚生省心身障害研究報告書、pp65-67
- 15) 佐藤浩一ほか、日児誌、94:895-900, 1990



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



要約: 現行の新生児代謝内分泌疾患のマス・スクリーニングで発見された患児の治療経過の全国追跡調査がもたらす便益のうち、患者への寄与につき、文献的に検討を行った。その結果、現行の追跡調査によって以下の様な治療プロトコルの改善がなされつつある事が明らかになった。1) フェニールケトン尿症における治療で、幼児期以降の血中フェニールアラニンは現行の治療目標値よりももっと低値に維持する事により、知能予後の一層の向上が期待できる。2) ホモシスチン尿症にたいするビタミン B6 大量投与は副作用予防の観点から慎重な対応が必要である。3) クレチン症の初期治療における L-サイロキシンの授与量は、かつて一般的に投与されていた量よりも多量の投与によって知能予後の改善が期待できる。以上のように追跡調査は治療プロトコルの改善を介して患者に便益を与えている。