

表2 過剰な初期治療，不要な長期治療を
避けるための補足指針（ガイドライン）

1. 精密検査時の情報から，一過性甲状腺機能異常症が疑われる場合
 - ・ 甲状腺超音波検査で正所性に甲状腺が描出される
 - ・ 母体に甲状腺機能異常を認める（移行抗体など）
 - ・ 母体，患児に対するヨード負荷が疑われる
 - ・ スクリーニング時に比し精密検査時の甲状腺機能低下症の程度が著しいが，骨成熟の遅れが無い場合
2. 治療中にl-T4が相対的に減量されても，血清TSH値が再上昇しない場合。
3. 上記1・2などから一過性甲状腺機能異常症が疑われる場合，1歳時以降の早い機会に「T3 withdrawal test」に引き続きTRH試験を行い，永続的甲状腺機能低下症か否かを確認する。

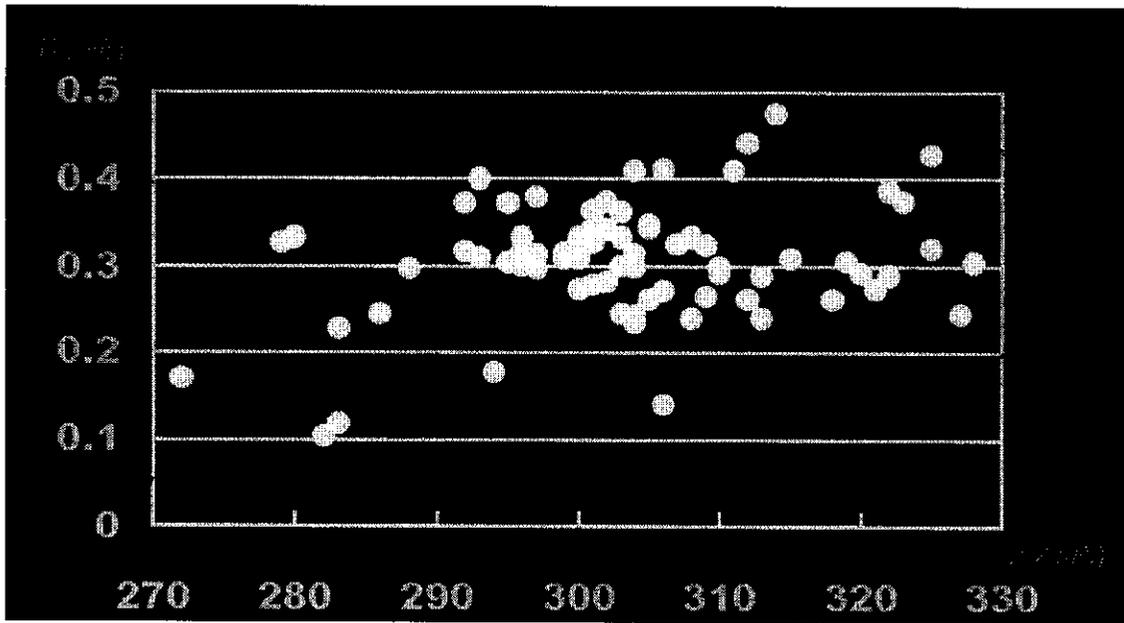


図1 対照群での骨成熟（E/M比）と修正在胎日数（CGA）
陰影は対照群でのE/M比の平均±2SDを示す

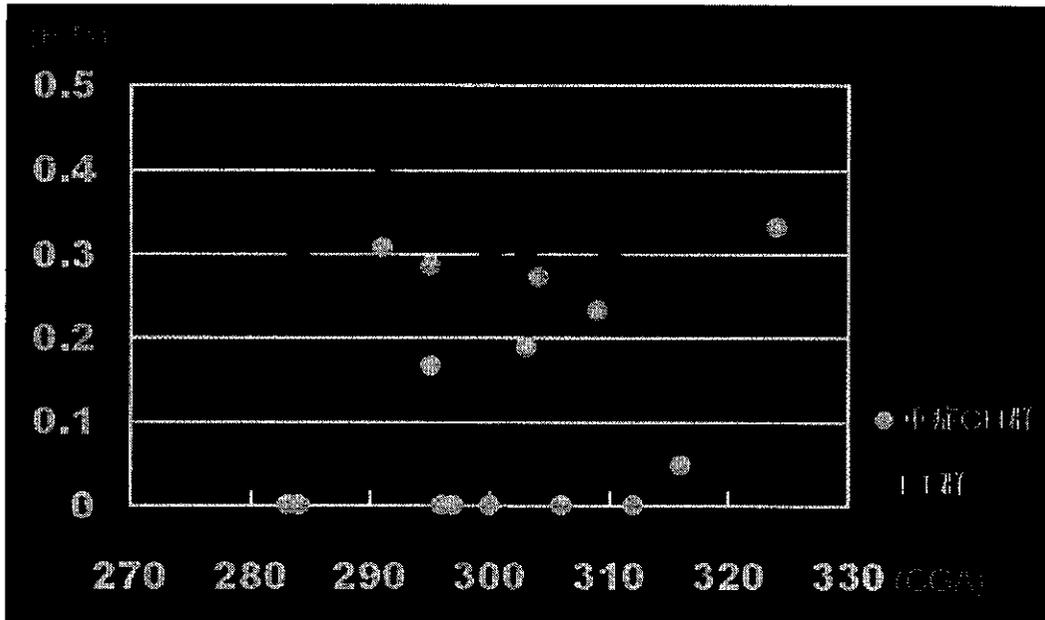


図2 一過性低T4血症 (LT群) と重症クレチン症 (CH群) の骨成熟 (E/M比) と修正在胎日数 (CGA)。陰影は対照群でのE/M比の平均±2SDを示す。

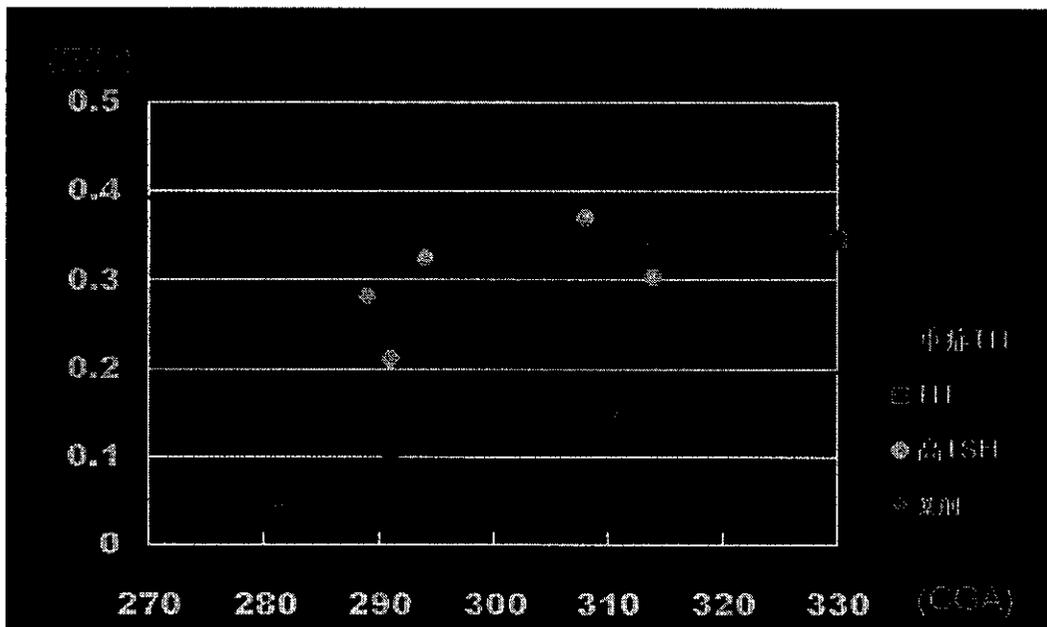


図3 一過性甲状腺機能低下症での骨成熟 (E/M比) と修正在胎日数 (CGA)。陰影は対照群でのE/M比の平均±2SDを示す。

分担研究：マススクリーニングの精度保証システムの確立に関する研究

マススクリーニングで発見された先天性甲状腺機能低下症の知能予後： 第3回全国調査成績（中間成績）

研究要旨

新生児マススクリーニングで発見され、6歳以上となったクレチン症の知能指数(IQ)につき第3回の全国調査を行った。前回調査と同じ地域を比較のために対象とした。今回の症例は平均1989年生れで、前回より9年後の症例である。1) 64症例のIQは 101.5 ± 13.5 で、標準小児や患児の同胞と有意な差はなく、良好な結果であった。前回よりも言語性IQは有意に上昇、全尺度と動作性IQも有意差はないが上昇していた。2) 前回の調査成績よりも、初診日齢は有意に早まっていた。初期治療量も増加していた。3) 前回に認められた、初診時の甲状腺機能や病型との影響は認められなかった。4) まだ中間集計で、例数が少ないので、今後は小児内分泌学会マススクリーニング委員会において、広地域の小児科の協力を要請して、症例・同胞の例数を増やして行きたい。

研究協力者

猪股弘明 (帝京大学市原病院小児科)
黒田泰弘 (徳島大小児科)

第3回調査の今回は、前回までと同じ施設ないしは地域を対象にして、前回との比較を行った。また、正常な同胞のIQを調べて対照とした。

共同研究者

小川英伸 (東北大小児科)，五十嵐裕 (五十嵐小児科)，杉原茂孝 (東京女子 医第二病院小児科)，加治正行 (静岡こども病院内分泌代謝科)，東野博彦 (関西医大小児科)，原田徳蔵 (大阪大保健学科)，西 美和 (広島赤十字・原爆病院小児科)，荒木久美子 (高知医大小児科)，西庄かほる (香川小児病院)，溝田美智代 (鹿児島大小児科)

研究方法

原則として、前回までと同じ施設ないしは地域の35病院を調査対象とした。調査対象症例は、マススクリーニングで発見されたクレチン症で、前回調査例以降の出生で6歳以上に達している、1985～1993年出生例とした。また、知能に影響のある疾患を有しない6歳以上の同胞も調査対象とした。

知能検査の方法は、WISC-IIIまたはWISC-R (1989年尺度修正版)とした。

研究目的

先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)の新生児マススクリーニングで発見された症例の知能予後を調査・解析する意義は、マススクリーニングの成果とともに問題点を検討するうえで重要なことである。既に、第1回、第2回の全国調査を行っており^{1,2,3)}、マススクリーニング実施以前に比べて、本症例の知能予後は著しく改善されていた。しかし、前回までの成績では、初診時甲状腺機能低下の程度と知能指数(IQ)との間に有意な相関を認めた。その原因として、前回までの対象例はマススクリーニング初期の症例であり、初診日齢が遅かったことや、初期治療量が少なかったこと、などが考えられた。

患者の背景として、精査初診日齢、初診時成績、合併疾患、治療開始日齢、初期治療法、治療開始後のfT4(またはT4)、TSHの正常化日数、病型などを調査した。

研究結果

調査を依頼した35病院のうち、28病院から返信があった。うち、8病院は該当症例なし、検査できない、などの理由で受諾できず、20病院が受諾していただいた。現在のところ11病院から結果が回収されている。解析症例は64例である。

表1は患者背景を前回調査と比較したものである。男女比は前回と同じく約女児が2倍であった。今回

対象児は1985.2から1993.11生まれまでで、平均1989年出生であり、前回よりも9年隔たっている。知能検査法は、現在用いられているWISC-IIIによるものは14例で、まだWISC-R法の方が50例と多かった。検査時年齢は 8.3 ± 2.1 歳で前回と同じであった。同胞は12例が集積された。その年齢は患児よりは高年齢(10.7 ± 2.1 歳)であった。

表2に知能指数の結果を示した。IQ値は例数が少ないので、検査法別にせず一緒にした。患児の全尺度IQは 101.5 ± 13.5 で、前回の 99.1 ± 13.8 よりも上昇しているが有意差はなかった。言語性IQは 102.3 ± 13.7 で、前回の 99.0 ± 14.0 よりも有意に改善していた。動作性IQは 100.3 ± 14.4 で、前回の 99.4 ± 14.5 より有意差はないが上昇していた。同胞とは有意差がなかった。初診日齢は 23.0 ± 12.1 日で、前回の 32.4 ± 21.1 日よりも有意に早くなっていた。

次に、初診時甲状腺機能状態とIQとの関係を解析したのが表3である。血清TSH, T4, T3, チェックリストスコア, 骨成熟度, とIQとに前回は相関が見られたが、今回はいずれも関係がなかった。前回は、病型で欠損性が異所性よりもIQが低値であったが、今回は病型とIQとに関係はなかった。治療開始日齢, fT4(T4)およびTSHの正常化日数もIQに影響はなかった。

治療初期4週の治療量は、L-T4で $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満は2例(4%), $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ が10例(18%), 5から1週後に $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ が10例(18%), $5 \sim 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ が14例(25%), $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ が20例(36%), であっ

た。治療法別のIQの検討は例数が少ないので行えなかった。

考察

新生児マススクリーニングで発見され、6歳以上となったクレチン症のIQにつき第3回の全国調査を、前回と同じ施設で行い、その中間成績を報告した。64症例のIQは標準小児および同胞と有意差はなく、良好な知能予後が得られていると考えられた。前回調査よりも改善しており、とくに言語性IQは有意に上昇していた。これは、前回よりも9年後の症例ということで、初診日齢も約9日も早くなっている影響かも知れない。初診時の甲状腺機能に将来のIQが影響されなくなったことも、より早期発見・早期治療のおかげであろう。初期治療量とIQとの関係は検討できなかったが、前回よりも治療量が多くなっていることもIQの改善に関与しているかもしれない。

しかし、今回はまだ症例数が少なく、十分な解析が出来なかった。前回までの調査対象病院の担当医も変化しており、中間成績の形で報告した。今後さらに小児内分泌学会マススクリーニング委員会において、調査対象施設を拡大しての調査を継続して行きたい。

文献

- 1) 中島博徳, 他: 日児誌, 93: 2011-6, 1989
- 2) 猪股弘明, 他: 日児誌, 95: 2336-8, 1991
- 3) 猪股弘明, 他: 日児誌, 98: 33-38, 1994

表1 症例背景

	今回	前回まで
患者数	64例	211例
(男)	(22)	(64)
(女)	(42)	(147)
出生年月	1985.2~1993.11	1976~1985
(平均年)	(1989)	(1980)
検査法	WISC-R 50例	全例
WISC-III	14例	
検査時年齢	8.3 ± 2.1 歳	8.3 ± 1.5 歳
同胞	12例	
年齢	10.7 ± 2.1 歳	

表2 知能指数の結果

	今回の患児 (n=64)	今回の同胞 (n=12)	前回までの患児 (n=211)
全尺度IQ	101.5±13.5	100.3±13.7	99.1±13.8
言語性IQ	102.3±13.7	97.5±15.8	99.0±14.0 (*)
動作性IQ	100.3±14.4	103.4±10.9	99.4±14.5
初診日齢	23.0±12.1		32.4±21.1 (**)

今回患児との有意差 (*) P<0.05 (**) P<0.01

表3. 初診時成績などと知能指数との関係

初診時成績	全尺度IQとの相関係数(r)	
血清TSH	-0.02 *	
fT4	-0.05	
T4	0.09 *	
fT3	-0.04	
T3	-0.25 *	
チェックリストスコア	0.14 *	

	IQ値	
大腿骨遠位端骨核	遅れ無し例	104.9±10.6 (n=21)
	小さい	97.4±17.4 (n=19)
	未出現	102.8±12.9 (n=14)

* (上記3項目を括弧で囲む)

治療開始日齢	r= 0.10
fT4(T4)正常化日数	r= 0.09
TSH正常化日数	r= -0.2

病型別	IQ値
欠損性	101.9± 9.9 (n=8)
異所性	102.6±13.2 (n=34)
合成障害	98.1±17.0 (n=16)

* (欠損性と異所性を括弧で囲む)

【今回：全て統計学的相関・有意差など無し】

(* 前回：相関・有意差を認めた項目)

分担研究：マススクリーニングの精度保証システムの確立に関する研究

クレチン症マススクリーニングのフローチャート

研究要旨

これまでに公表された新生児クレチン症マススクリーニングのシステム，ガイドラインなどに基づいて，スクリーニング段階から診断，治療，管理にいたるフローチャートを作成した。このマススクリーニングが有効に機能するための精度保証にも役立つことと考える。

研究協力者

猪股弘明 (帝京大学市原病院小児科)
立花克彦 (神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科)
青木菊麿 (栄養女子大学小児保健学)
黒田泰弘 (徳島大学小児科)

研究目的

新生児クレチン症マススクリーニングのスクリーニング段階も地域によって若干の相違がある。また，診断，治療管理も幅広い小児科医によって行われている。このスクリーニングが有効に行われるために，全体のガイドラインを解り易いフローチャートの形にして，役立ててもらうために作成した。

研究方法

フローチャートの最後に書いた様に，全体は1998年に公表した「クレチン症マススクリーニング・ガイドライン作成委員会（猪股弘明，他）：先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングのガイドライン(1998年版) 日児誌102; 817, 1998」に準拠した。初診時の治療開始基準については「新美仁男，他：クレチン症マススクリーニング陽性者の精検初診時の所見と甲状腺機能について—全国追跡調査成績による検討—，平成9年度厚生省心身障害研究版報告書 pp111, 1998」に準拠した。

研究結果

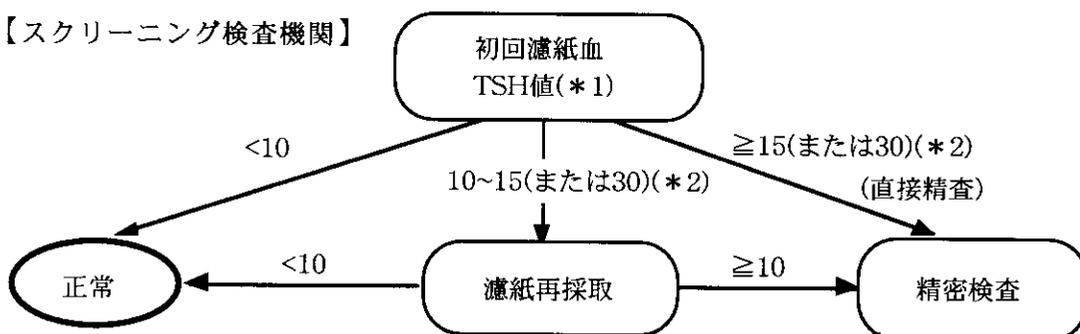
フローチャートに図示した。

クレチン症マススクリーニングのフローチャート

平成12年度厚生科学研究「マススクリーニングの精度保証システムの確立に関する研究班」

猪股弘明、立花克彦、青木菊麿、黒田泰弘

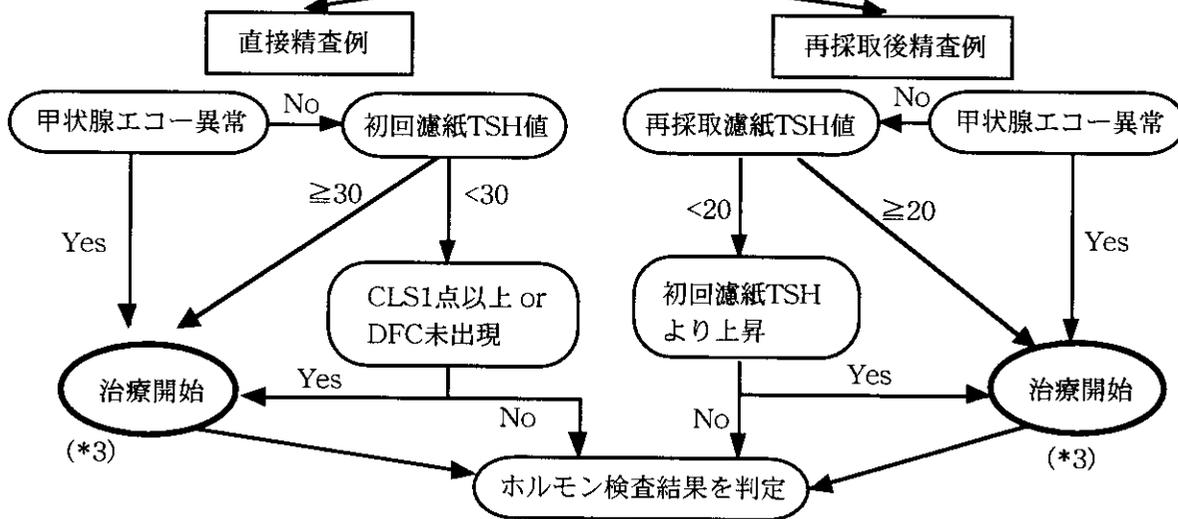
【スクリーニング検査機関】



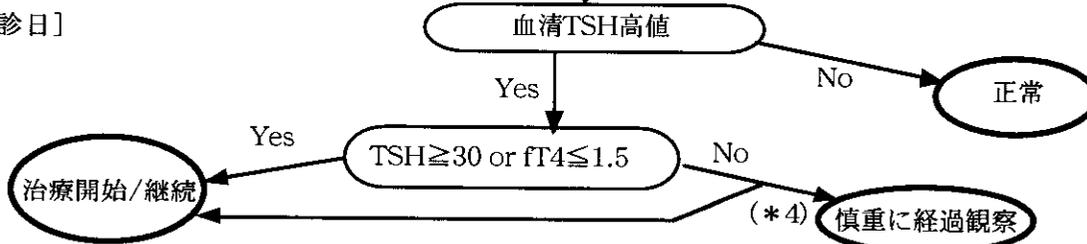
【精査医療機関】

[初診日]

家族歴：とくに母親、周産期歴：ヨード消毒剤使用など、
 診察：チェックリストスコア[CLS] (①遷延性黄疸②便秘③臍ヘルニア④体重増加不良
 ⑤皮膚乾燥⑥不活発⑦巨舌⑧嘔声⑨四肢冷感⑩浮腫⑪小泉門開大⑫甲状腺腫)を含む。
 検査：大腿骨遠位端骨核(DFC)のレ線、血清 (TSH、遊離T4、遊離T3、[Tg])
 甲状腺エコー、[尿中ヨード] [必須ではないが]



[再診日]



[管理中]

成長・発達・ホルモン検査・骨年齢などを適宜の間隔で行い、
治療量を調節する

[病型診断] (3歳以上で)

L-T4を1/4量のL-T3(分3)に変更する

4週間後

L-T3 中止

7~10日後

^{123}I -甲状腺摂取率・シンチグラム検査
ヨード唾液/血液比
採血 (TSH, fT4, fT3, Tg) [TRH負荷試験]
ロダンカリ放出試験

異常

正常

永続性クレチン症

一過性甲状腺機能異常症

治療再開継続

慎重に経過観察

[知能検査等] 7歳以上で、知能指数検査、神経学的検査、行動異常検査を行う。

- * 1 : 濾紙血TSH値の単位は、 $\mu\text{U}/\text{ml}$ 全血表示である。血清表示の場合は1.6倍する。
- * 2 : 直接精査の基準値は15または30と地域により異なる。
- * 3 : 治療は合成L-サイロキシン(L-T4)で、 $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ で開始する (重症例には $12\sim 15\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ でもよい)
- * 4 : この選択には統一意見がないので、双方の分枝を表示した。

(註) このフローチャートの全体は文献1)に拠った。初診日の治療開始基準は文献2)に拠った。「高TSH血症を呈する疾患」は文献1)を参照されたい。病型診断方法の詳細は文献3)を参照されたい。

- 1) クレチン症マススクリーニング・ガイドライン作成委員会：日児誌 102; 817,1998
- 2) 新美仁男、上瀧邦雄、猪股弘明、青木菊麿：平成9年度厚生省心身障害研究班「効果的なマススクリーニングの施策に関する研究」報告書 p.111, 1998
- 3) 猪股弘明：ホルモンと臨床 46; 1077,1998

分担研究：マススクリーニングの精度保証システムの確立に関する研究

先天性副腎過形成新生児マススクリーニングで要精査となった児の 取り扱いフローチャートの作成

研究要旨

先天性副腎過形成のマススクリーニングは患児の早期発見・早期治療に多大の成果を上げている。しかし、本症患児の診断は必ずしも容易ではなく、又治療もマニュアルどおり行い得ない場合も多い。従って、マススクリーニングで要精査となった児は、可及的速やかに、本症に精通した小児内分泌専門医の診断・治療を受けることが望ましい。しかし、地域によっては、また児の状態によっては、これが必ずしも容易ではない場合もあると考えられる。そのため、専門医を受診させるまでの間のとりあえずの対応の一助とすることを目指して、取り扱いフローチャート案を作成した。この案は暫定的なものであり、今後、実際の症例に適応できるかを検討し、改訂する必要がある。

研究協力者

立花克彦（神奈川県立こども医療センター）
猪股弘明（帝京大学市原病院小児科）
青木菊麿（女子栄養大学小児保健学）
黒田泰弘（徳島大学小児科）

スクリーニング委員会、日本マススクリーニング学会により、診断の手引き・治療指針（日本小児科学会雑誌平成11年103巻695頁及び698頁）が作成されている。これらに従い、また一部変更を加えフローチャートを作成した。過度に複雑になることをさけるために、大部分の例に適応することを目的に作成し、細かい注意点などについては、注釈とした。

研究目的

先天性副腎過形成の新生児マススクリーニングは、昭和63年より全国規模で実施されており、患児の早期発見・早期治療、さらにはスクリーニング以前には発見されず、放置されていたと思われる症例の発見にも大きな成果を上げている。しかし、本症の診断は、特に軽症例では容易ではなく、また治療についても、投薬の必要量など個人差が大きく、必ずしもマニュアルどおりには行いえない場合も多い。従って、本症の診断・治療は、本症に精通した小児内分泌専門医の手によって行われるべきである。しかし、地域によっては、また児の状態によっては、専門医への受診が必ずしも直ちに行い得るとは限らない場合があると思われる。そのため、専門医受診までのとりあえずの対応が可能になるようなフローチャートの作成を試みた。

研究結果

下に作成したフローチャート案を示す。

考察

先にも述べたごとく、本症の治療は専門医によって行われるべきであり、可及的速やかに専門医に受診できるよう計らわなければならない。しかし、現実的には、これが不可能な場合もあり、そのような場合のとりあえずの対応のガイドとして、本フローチャートの作成を試みた。本症は症状の軽重、また治療の際の薬剤投与必要量などに個人差の大きい疾患であり、実際の症例では、このフローチャートが完全には当てはまらない場合も起こりうる。そのため、今後、症例をあてはめて更に検討を加える必要があると共に、長期のフォローなどは専門医の手によって行われるように態勢を整える必要があると考えられる。

研究方法

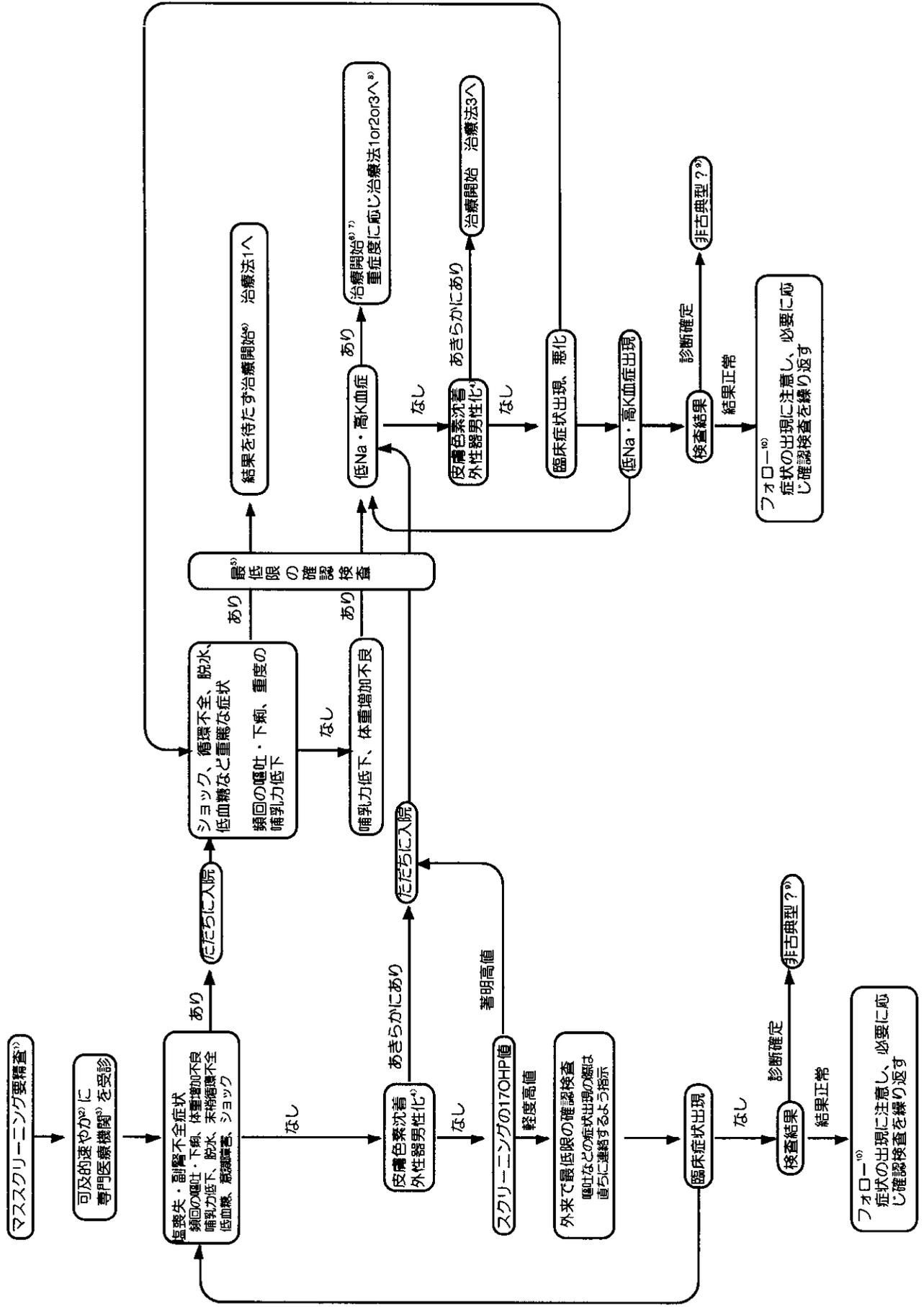
本症のマススクリーニングで要精査となった児の診断及び治療に関して、日本小児内分泌学会マス

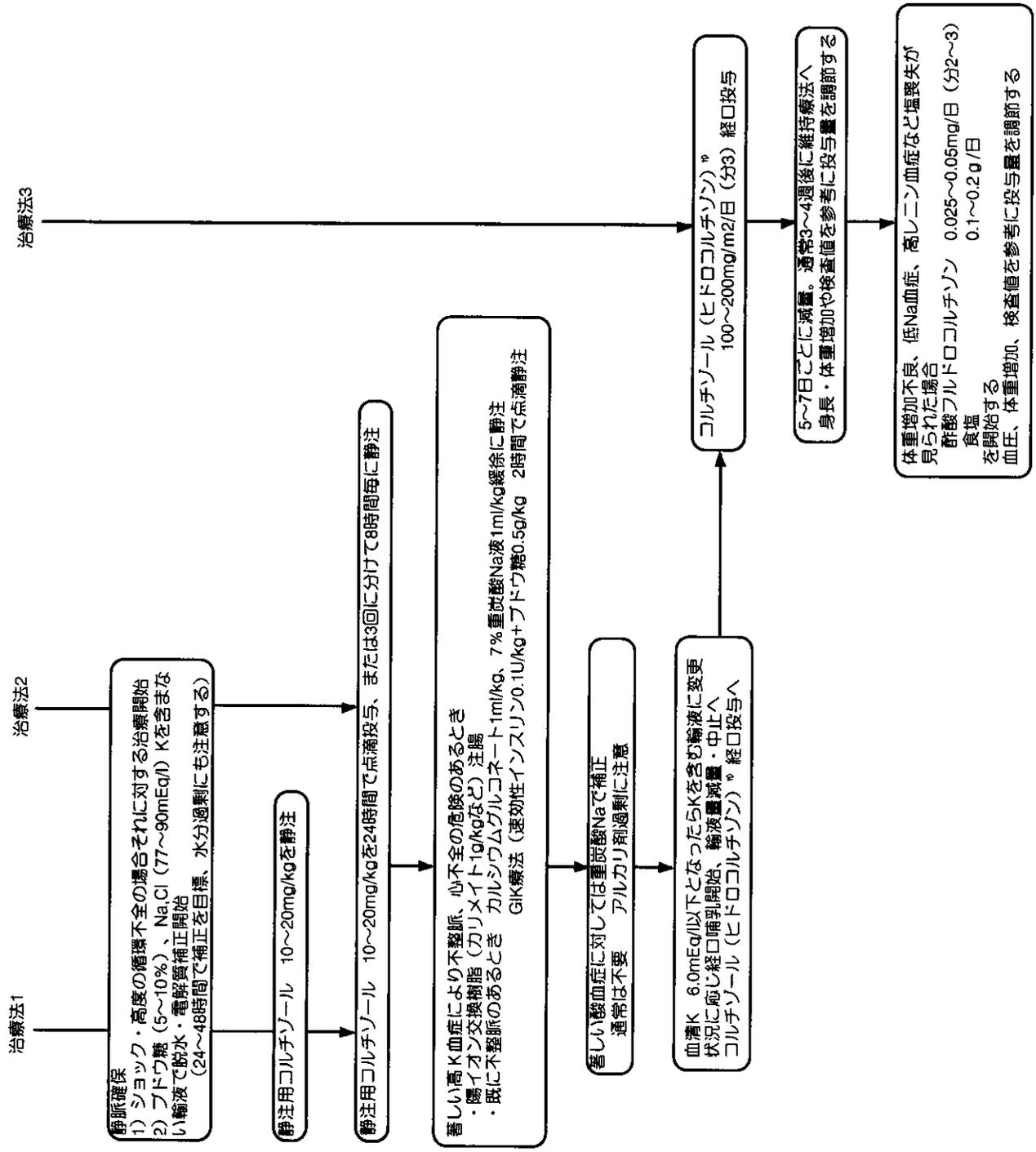
先天性副腎過形成症マススクリーニング 要精査対象新生児取り扱いフローチャート（案）

本症患者の診断は必ずしも容易ではなく、又治療もマニュアルどおり行い得ない場合も多い。従って、なるべく早い時点で、本症に精通した医師の勤務する医療機関へ転送あるいはコンサルトを行うこと。本フローチャートはそれまでの対応のたまかな最低限のガイドにすぎず、個々の症例に応じた対応が必要である。また、本フローチャートのみならず、成書や日本小児内分泌学会マススクリーニング委員会、日本マススクリーニング学会による、診断の手引き・治療指針（日本小児科学会雑誌平成11年103巻695頁及び698頁）も十分に参照すること。

【注釈】

- 1) 低出生体重児や他の重篤な疾患で入院治療中の児などがマススクリーニングで17OHP高値を指摘された場合では、このフローチャートには必ずしも適合しないので、注意する。
- 2) マススクリーニングで要精査となった場合、土日休日を問わず速やかに医療機関受診させる。又、これを可能にするシステムを構築しておくことが重要である。
- 3) 可能な限り、最初から本症に精通した医師が診断・治療に当たることが望ましい。
- 4) 皮膚色素沈着、外性器男性化は症例によってその程度の差が著しく、明らかでない場合も、本症の否定はできない。外性器男性化は特に男児では判定が困難であることも多い。
- 5) 血清Na, K, Cl, 17OHプロゲステロン, PRA, ACTH, テストステロン, 血液ガス分析, (21デオキシコルチゾール, アンドロステンジオン), 残血清保存可能であれば尿中プレグナントリオール, プレグナントリオロン必要に応じて染色体分析（治療開始後で可）
- 6) ショックなど重篤な臨床症状があっても、皮膚色素沈着や外性器異常が明らかでない場合は、他疾患による重篤な臨床症状とそれに伴うストレスによる濾紙血17OHP高値である可能性もあるため、この点についても十分に考慮し、治療の開始を考えること。
- 7) 最初の確認検査から有る程度期間を経て治療開始する場合には、開始直前に再度確認検査用の採血を行っておく。
- 8) 臨床症状が軽度で、低Na・高K血症を認める場合、その程度によって初期治療法を選択する。すなわち、低Na・高K血症がごく軽度で有れば、治療法3に従って治療を、中等度以上であれば、輸液を行う（治療法2）。さらに、高度であれば、糖質コルチコイドの一回静注も併用する（治療法1）。
- 9) 塩喪失症状・アンドロゲン過剰症状が全く存在しないにもかかわらず、内分泌学的検査で21水酸化酵素欠損症の異常を認めるものを非古典型21水酸化酵素欠損症と呼ぶ。ただし、男児の単純男性化型との鑑別は必ずしも容易ではない。定期的に血液検査、身長・体重・骨年齢の測定を行い、アンドロゲン過剰症状を認めた場合には治療を開始するが、コルチゾール投与の必要性の有無、又投与した場合の必要量などについて現時点では十分には解明されていない。
- 10) スクリーニングでの17OHP高値の他の原因が明らかでない場合は、内分泌学的検査が正常であっても定期的観察が勧められる。
- 11) 酢酸コルチゾンを使用するときは1.25倍量を使用する。ただし、新生児ではコルチゾンからコルチゾールへの変換が不十分であり、酢酸コルチゾンは用いるべきではないとする報告がある。





分担研究：マススクリーニングの精度保証システムの確立に関する研究

フェニルケトン尿症の治療指針改訂の効果に関する全国調査

研究要旨

フェニルケトン尿症に対しては、スクリーニング開始時に暫定的治療基準が設定されており、血中フェニルアラニン値の維持範囲が定められていたが、その後十数年の追跡調査によると、血中フェニルアラニン値の高い症例が増加し、知能指数との間に逆相関することが認められるようになった。そのため1995年に治療基準が改定され、血中フェニルアラニン値の維持範囲が一層厳しく定められた。そのような治療基準の変更に対する治療効果を確認するために、追跡調査データから治療指針改訂前後の血中フェニルアラニン値を比較したところ、治療基準改訂後は有意に血中フェニルアラニン値が低下していたことが確認された。

研究協力者

青木菊麿

（女子栄養大学小児保健学）

研究目的

新生児マス・スクリーニングで発見された症例は、正しい治療で正常に発育することが期待されている。その状況を把握するために、新生児マス・スクリーニング開始以来、全国レベルでの追跡調査が実施されている。

フェニルケトン尿症に対しては、スクリーニング開始時に暫定的治療基準が設定されており、血中フェニルアラニン値の維持範囲が定められていたが、その後十数年の追跡調査によると、加齢とともに血中フェニルアラニン値の高い症例が増加する傾向が見られるようになり、知能指数との間に逆相関することが認められるようになった。そのため1995年に治療基準が改定され、血中フェニルアラニン値の維持範囲が一層厳しく定められた（表1）。その効果を確認するために、追跡調査により報告されているデータから血中フェニルアラニン値を求め、治療指針改訂前後におけるフェニルアラニン値の変化を求めた。

研究方法

新生児マス・スクリーニング開始当初から母子愛育会で行っているフェニルケトン尿症の追跡調査データベースから、治療指針改訂前後の治療状況を調査する目的で、報告されている血中フェニルアラ

ニン値を古い治療基準と新しい治療基準とで比較した。

比較の方法は、症例の月年齢を0-1ヶ月、1-2ヶ月、2-6ヶ月、6-12ヶ月、1-2歳、2-3歳、3-4歳に区分し、追跡調査表に記入されているフェニルアラニン値を集計し、平均値と標準偏差を求めた。症例は1995年度以降出生したフェニルケトン尿症で特殊ミルク事務局で追跡調査されている50例と、それ以前に出生したフェニルケトン尿症である。

研究結果

表2に示す如く、治療されているフェニルケトン尿症の血中フェニルアラニン値は治療指針改訂後は改訂前よりも低下傾向を示しており、2-6ヶ月以後2-3歳までの期間で統計的に有意差が認められた。このことは、治療指針改訂により以前よりは厳しい治療基準が示されたことと関係が深いと考えられる。実行不可能な、厳しすぎる基準では改訂の意味はないが、今回の新しい基準は十分に治療可能な範囲のものと考えられる。今後更に症例数を増して検討する必要がある、更に長期間の治療効果を検討することも望まれる。

考察

フェニルケトン尿症の治療指針は1977年に新生児マス・スクリーニングが開始された当初に発表され、十数年にわたってフェニルケトン尿症の治療の

基準とされてきた。大和田らは、フェニルケトン尿症の治療状況と知能指数の関係を調査して、知能指数と血中フェニルアラニン値とは逆相関の関係にあることを報告した。それに基づいて1955年に治療指針の改訂が行われ、表1に示すような内容となった。両者を比較してみると、新しい治療指針はいっそう厳しい内容となっているが、以後この基準に沿って治療されていると考えられる。

一方、各国の治療指針をみると、様々に定められているが、いずれの国も最近になって治療基準を改定している傾向にある。フェニルケトン尿症の治療基準については、凡その基準は一致しているものの各国様々である。

血中のフェニルアラニン値の測定については、推奨されている間隔は英国においては0-4歳は毎週1回、5-9歳で2週に1回、9歳以上で毎月1回、ドイツでは1歳以下では2週毎に、1-9歳で2週から1ヶ月に1回、10-15歳で月に1回、15歳以上では2-3ヶ月毎に1回としている。

このように、フェニルケトン尿症の治療基準については国際的に統一された基準は設けられておらず、国毎に独自の基準を設けているのが実状である。しかしフェニルケトン尿症の患者と家族はすべての国において治療に関する推奨基準の設定を望んでおり、それに加えて食事療法のトレーニングや心理的なカウンセリングも必要であると考えている。フェニルケトン尿症は治療効果が十分に期待できる世界共通の疾患であり、治療に関しても統一された見解を得ることが求められている。また、治療が十分に達成されるためには医師を中心として、栄養指導に当たる栄養士、カウンセリングを行う心理士、フェニルアラニン値測定の担当者などのチーム医療が必要で

あり、フェニルケトン尿症(親)の会との協力も重要であると考えられる。

結論

フェニルケトン尿症の治療基準を改定してからの、それによる全国的な規模での効果を把握するためには、追跡調査が必要になり、また治療の効果判定には血中フェニルアラニン値が重要になる。フェニルケトン尿症の追跡調査はスクリーニング開始以来母子愛育会で実施しており、治療基準改訂の1995年以後の追跡症例数は50である。最近1-2年に発見された症例の幼児期までの追跡は不十分であるが、追跡調査表に記入されている血中フェニルアラニン値を4歳まで集計したところ、有意の差で血中フェニルアラニン値は低下していた。治療基準改訂による効果は十分に認められると考えられる。このような効果判定は臨床の立場からは把握することが困難であり、追跡調査によるデータが重要になる。治療基準の改定にも追跡調査が重要な役割を果たしており、今後更に長期の追跡を行い、治療基準改訂による長期的な判定が必要である。

文献

- 1)北川照男, 他: フェニルケトン尿症 (高フェニルアラニン血症の一部を含む) 治療指針の改訂について. 日児誌 99, 1535 (1995)
- 2)大和田操, 他: フェニルケトン尿症及び高フェニルアラニン血症の治療に関する研究. 小児科33, 867 (1992)
- 3)青木菊麿, 他: 新生児マス・スクリーニングの追跡調査に関する研究. 特殊ミルク研究. 36号, 50 (2000)

表1 フェニルケトン尿症の治療基準, 新旧の比較

	新しい治療基準 (1995年)	古い治療基準 (1977年)
乳児期～幼児期前半	2～4mg/dl	4～8mg/dl
幼児期後半～小学生前期	3～6mg/dl	4～12mg/dl
小学生後半	3～8mg/dl	
中学生	3～10mg/dl	
それ以後	3～15mg/dl	

(血中フェニルアラニン値の維持範囲)

表2 治療指針改訂による血中フェニルアラニン値の比較

月年齢	治療指針改訂前 (1977-1995)		治療指針改訂後 (1996-2000)	
	平均値	SD	平均値	SD
0-1ヶ月	23.40	8.32	23.95	7.92
1-2ヶ月	13.60	8.70	13.32	10.62
2-6ヶ月*	8.19	3.87	5.40	5.13
6-12ヶ月**	7.09	3.62	4.96	2.73
1-2歳**	7.97	3.83	4.28	2.49
2-3歳**	8.92	4.42	5.41	3.77
3-4歳	9.63	5.12	6.30	4.08

*p<0.01 **p<0.001 (血中フェニルアラニン値 mg/dl)

分担研究：マススクリーニングの精度保証システムの確立に関する研究

新生児マススクリーニングで高ガラクトース血症として発見された SLC25A13異常症（成人発症II型高シトルリン血症）の一例

研究要旨

新生児マススクリーニングで高ガラクトース血症として精密検査となる症例においてガラクトース代謝関連酵素異常症以外に、門脈-大循環シャントなど多くの疾患が報告されている。しかし、原因不明として経過観察されている症例も多い。今回我々は、最近新生児期高ガラクトース血症の原因の一つとして報告された成人発症II型高シトルリン血症の病因遺伝子SLC25A13遺伝子異常症の1例を経験した。高ガラクトース血症でマススクリーニング陽性となる症例は非常に多く、これらの疾患を系統的に鑑別していくことは非常に重要である。しかしながら、現在新生児マススクリーニングで発見された高ガラクトース血症患児の診断プロトコールは確立されておらず、主治医がその経験に基づいて行っているにすぎない。今後新生児マススクリーニングで高ガラクトース血症で発見された症例を適切に診断・治療するためには、高ガラクトース血症患児の診断・治療プロトコールを作成していくことが重要と考えられた。

研究協力者

松浦里，内藤悦雄，伊藤道徳，横田一郎，
品原久美，小川由起子，黒田泰弘
(徳島大学医学部小児科)
小林圭子，佐伯頼武
(鹿児島大学医学部第一生化学)

〔現病歴〕 在胎37週，出生体重2,192g (-1.59SD)，
経膈分娩，アプガースコア10点で出生した。出生
時より哺乳力やや不良で，生後15日に出生体重ま
で増加。以後体重増加は比較的良好であったため生
後25日に新生児マス・スクリーニング検査を提出
後退院した。この時の検査でガラクトース高値
(134 mg/dl) を指摘され生後29日より乳糖除去
ミルクの投与を開始した。生後29日の再採血検査
でもガラクトース高値 (93 mg/dl) であったため，
精査加療目的で当科紹介され入院した。

研究目的

新生児マススクリーニングで高ガラクトース血症
として精密検査となる症例においてガラクトース代
謝関連酵素異常症以外に，門脈-大循環シャントな
ど多くの疾患が報告されている。しかし，原因不明
として経過観察されている症例も多い。今回我々は，
最近新生児期高ガラクトース血症の原因の一つとし
て報告された成人発症II型高シトルリン血症の病因
遺伝子SLC25A13遺伝子異常症の1例を経験したの
で報告する。

〔入院時現症〕 体重2,500g (標準4,042g) 身長
46.5cm (標準53.1cm)。心肺に異常なく，腹部で
肝を1cm触知し，眼科的にレンズ体で軽度の混濁を
認めた。

症例

〔症例〕 日齢30の女児。

〔主訴〕 高ガラクトース血症の精査。

〔家族歴〕 父方祖父が糖尿病，心疾患。母方祖父に
甲状腺疾患。姉 (4歳) は健康。血族結婚なし。

〔妊娠歴〕 切迫早産で在胎25~27週に入院。

〔入院時検査成績〕 入院時検査成績 (表1) では，
GOT, GPT, Alp, γ GTP高値と肝機能障害が認め
られた。また，AFP高値，アンモニア高値，総胆汁
酸の高値も認められた。新生児高ガラクトース血症
の鑑別のために腹部エコー検査を実施したが，門脈
-大循環シャントなどの異常所見は認められなかつ
た。赤血球中ガラクトース代謝関連酵素活性は正常
であった (表2)。血清アミノ酸分析では，表3に
示すように Threonine, Serine, Citrulline,
Methionine, Tyrosine, Phenylalanine, Orni-

thine, Lysine, Histidine, Arginineが高値であった。特に, Citrullineは1,354 μ mol/lと著明に増加していた。また, タンデム型質量分析法によるスクリーニング検査でも初回, 再採血検査とも高Citrulline血症が認められていた。これらの結果からSLC25A13遺伝子異常症を疑い, SLC25A13遺伝子変異解析を行ったところ, 患児はIVS11+1G→Aのホモ接合体であり, SLC25A13遺伝子異常に基づく高ガラクトース血症と診断された。

〔経過〕患児の経過を図1に示す。初回検査の結果判明後ただちに乳糖除去ミルクによる治療を開始した。その後, 肝機能をはじめすべての検査結果は改善してきたが, 日齢58から3日間普通ミルクに変更したところ血中ガラクトースの増加, GOTの上昇, 血清Citrulline値の増加, 総胆汁酸値の増加など検査結果が再び悪化したため, 乳糖除去ミルクでの治療を再開した。日齢138の現在まで乳糖除去ミルクで治療中であるが, 検査結果はすべて正常化している。

考察

今回我々は新生児マススクリーニングで著明な高ガラクトース血症を呈した成人発症II型高シトルリン血症の病因遺伝子変異であるSCL25A13遺伝子異常症例を経験した。新生児期に高ガラクトース血症をきたす疾患にはマススクリーニングの対象疾患であるガラクトース代謝関連酵素欠損症以外にも乳児

肝炎, 胆道閉鎖症, 門脈-大循環シャント, 門脈肝静脈シャント, FanconiBickel症候群など多くの疾患が報告されている。また, 原因不明として経過観察され, その後血中ガラクトースが正常化する症例も多く見られる。

高ガラクトース血症でマススクリーニング陽性となり精密検査の対象となる症例は先天代謝異常症の中では最も多く, これらの症例における原因を系統的に鑑別していくことは非常に重要である。しかしながら, 現在新生児マススクリーニングで発見された高ガラクトース血症患児の診断プロトコールは特になく, 主治医がその経験に基づいて行っているにすぎない。今後, 新生児マススクリーニングで高ガラクトース血症で発見された症例を適切に診断・治療するためには, 高ガラクトース血症患児の診断・治療プロトコールを作成することが重要である。

結論

新生児マススクリーニングで高ガラクトース血症として精査となった成人発症II型高シトルリン血症の病因遺伝子SLC25A13遺伝子異常症の1例を経験した。高ガラクトース血症でマススクリーニング陽性となる症例は非常に多く, 新生児マススクリーニングで高ガラクトース血症で発見された症例を適切に診断・治療するためには, 高ガラクトース血症患児の診断・治療プロトコールを作成していくことが重要と考えられた。

表1 入院時検査成績

WBC	11.4 X 10 ³ / μ l	T-Bil	4.3 mg/dl	Cl	107 mEq/L
RBC	3.63 X 10 ⁶ / μ l	Al-P	2,379 IU/L	BS	66 mg/dl
Hb	12.5 g/dl	γ -GTP	469 IU/L	NH3	158 mg/ml
Ht	36.4 %	TP	4.4 g/dl	TBA	117.9 μ mol/L
Plt	481 X 10 ³ / μ l	Creat	0.18 mg/dl	Gal	1.5 mg/dl
GOT	124 IU/L	AFP	223,730 ng/ml	Gal-1-P	0 mg/dl
GPT	64 IU/L	Na	139 mEq/L		
LDH	456 IU/L	K	5.2 mEq/L		

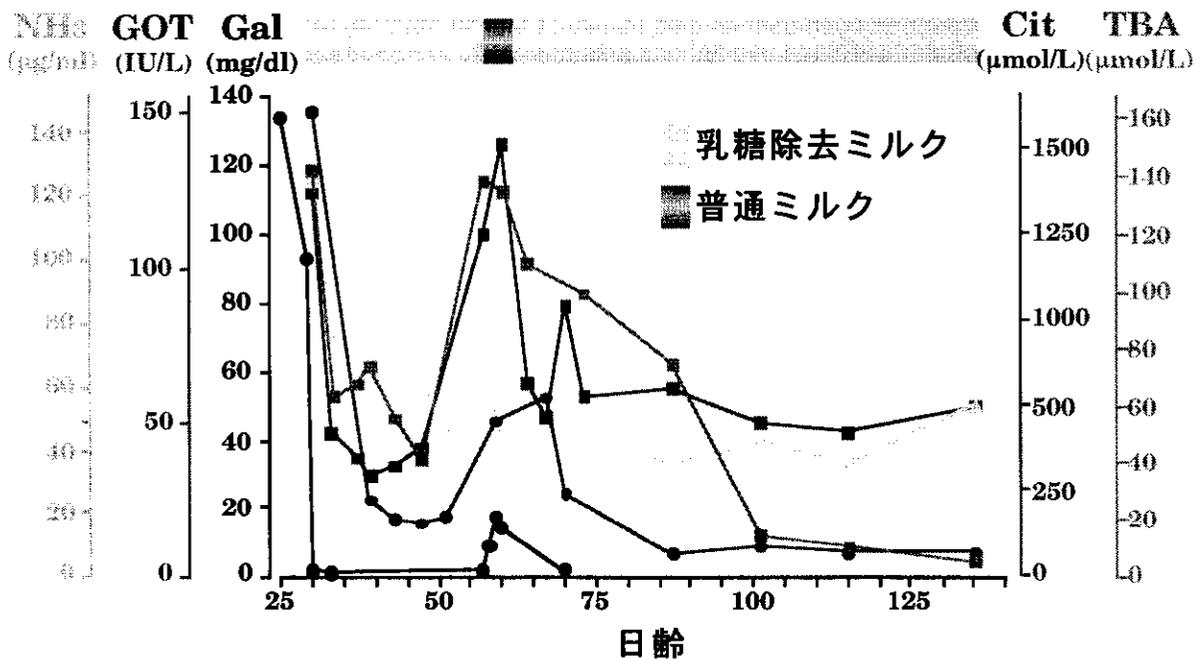
表2 血清中アミノ酸分析結果

アミノ酸	濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	アミノ酸	濃度 ($\mu\text{mol/L}$)
Taurine	190	Methionine	757
Aspartic acid	8.1	Isoleucine	47
Threonine	1,273	Leucine	74
Serine	469	Tyrosine	723
Asparagine	142	Phenylalanine	708
Glutamic acid	47	Ornithine	271
Glutamine	403	Lysine	814
Glycine	174	Histidine	233
Alanine	369	Arginine	648
Citruline	1,354	Hydroxyproline	37
Valine	298	Proline	613
Cystine	56		

表3 赤血球中ガラクトース代謝関連酵素活性
(nmol/hr/mg Hb)

Galactokinase	3.60
Gal-1-PUridyltransferase	22.27
UDP-Gal-4-Epimerase	23.73

図1 経過



マスキリーニングの見逃し等を予防するシステムの確立に関する研究

分担研究：効果的なマスキリーニング事業の実施に関する研究

分担研究者 青木継稔（東邦大学医学部第二小児科学教室教授）

研究要旨

平成12年度は、「1. 現行マスキリーニング対象疾患に関するスクリーニングから治療開始までの間の問題点と対策および長期管理上の問題点とその対策」として、(1) 高フェニルアラニン血症の鑑別診断におけるBH4分析の意義、(2) フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症の全国調査実施方法に関する研究を行った。「2. マスキリーニングの新しい対象疾患に関する研究」は、昨年に引き続き、(1) ウィルソン病、(2) 有機酸代謝異常症、(3) ムコ多糖症、(4) 胆道閉鎖症、の4疾患についてパイロット・スタディを蓄積し疾患の発見が行われ、それぞれの有用性が確認された。さらに、タンデム質量分析計の新生児マスキリーニングの有用性が検討された。

研究協力者

藤田晃三、福士 勝（札幌市衛生研究所）
田村正秀、市原 侃（北海道立衛生研究所）
高田五郎（秋田大学医学部小児科）
大浦敏博（東北大学大学院医学系研究科
小児病態学分野）
青木継稔、清水教一、山口之利
（東邦大学医学部第二小児科）
北川照男、鈴木 健（東京都予防医学協会）
坂 京子（名古屋市立大学医学部小児科）
重松陽介（福井医科大学看護学科）
伊藤道徳（徳島大学医学部小児科）
遠藤文夫（熊本大学医学部小児科）
山口清次（島根医科大学小児科）
久原とみ子（金沢医科大学総合医学研究所
人類遺伝学部門生化学）
高柳正樹（千葉県立こども病院小児科）
吉田一郎（久留米大学医学部小児科）
折居忠夫（中部学院大学人間福祉部・
岐阜大学医学部小児科）
祐川和子（岐阜大学医学部小児科）
田中あけみ（大阪市立大学大学院医学研究科
発達小児医学）
松井 陽（筑波大学臨床医学系小児科）
青木菊麿（女子栄養大学小児保健学）
大和田 操（駿河台日本大学病院小児科）
三笠洋明（徳島大学医学部衛生学）

わが国の新生児マスキリーニング事業は、100%を超える受診率を誇り広く普及しており、技術や治療成績など世界をリードしていることは大変に喜ばしいことである。現行のマスキリーニング法は絶えず技術開発が行われ進歩している。マスキリーニングにて発見された症例の確定診断の困難な例が問題となることもある。発見症例の長期 follow up の重要性が本事業開始初期から認識され、厚生労働省研究班において継続されてきたが、この数年間事情が変化してきた。発見症例の詳細かつ地道な follow up 成績により、治療方針の見直し・改訂など重要な新しい問題を解決してきた。個人情報・秘密義務・倫理面への配慮などの問題もクローズアップされてきており、発見症例の follow up のあり方について検討する必要がある、本研究班にて検討を行い提言する。

また、本研究班のもう一つの大きな柱であるわが国におけるマスキリーニング事業（乳幼児を対象とした）の対象疾患の拡大を図ることが、小児の心身障害発生の軽減につながる。今年度は昨年に引き続き、マスキリーニングの新しい対象疾患として、(1) ウィルソン病、(2) 有機酸代謝異常症、(3) ムコ多糖症および(4) 胆道閉鎖症の4疾患群を研究し、基礎的検討およびパイロット・スタディを実施した。本年度は3年間継続した本研究班の最終年度であり、それぞれの疾患群について新しく対象疾患としてマスキリーニング導入の諸条件についても検討を行った。さらに、新しいマスキリーニング方法として有機酸代謝異常症や脂肪酸酸化異常症のマスキリー

研究目的

ニングを視野に入れたタンデム質量分析法についての有用性を指摘した。

研究方法および結果

1. 現行マススクリーニング対象疾患に関するスクリーニングから治療開始までの間の問題点と対策および長期管理上の問題点とその対策

(1) 高フェニルアラニン(Phe)血症の鑑別診断におけるBH4分析の意義

PKU・高Phe血症の鑑別診断に対して、BH4(テトラヒドロピオプテリン)反応性のPhe水酸化酵素欠損症の存在を本研究班にて成澤らが発見した。大和田らは、60例余の遺伝性高Phe血症に対するBH4負荷試験の成績を改めて解析した。結論として、BH4負荷試験を行い、血中Phe値の変動を測定するほか、BH4を分析測定することにより、BH4反応性Phe水酸化酵素欠損症との鑑別を行う必要性を見出した。BH4反応性Phe水酸化酵素欠損症は、低Phe食のみでは治療できず血中Phe濃度が正常化せずBH4投与が有効とされるため高Phe血症患児には鑑別すべきものである。

(2) 新生児マススクリーニング実施後のフォローアップ(追跡)に関する研究

青木(菊)は、新生児マススクリーニングは国の方針に基づき実施されており、発見された症例すべての健全育成が重要であるとの認識により、長期追跡調査の必要性を検討している。新生児マススクリーニング事業が開始されて以来、今日まで発見された症例の追跡調査が継続されてきた。しかし、最近になって追跡調査に伴う個人情報保護の問題がクローズアップされ、一部の自治体から患児の個人情報保護の立場から情報提供拒否のところが増加傾向にある。このような状況下での追跡調査のあり方、追跡調査のシステムのあり方を提言した。

三笠らは、マススクリーニング実施後のフォローアップの現状と今後の課題についてアンケート調査を実施した。対象は、全都道府県および政令指定都市とした。約半数の自治体で個人情報保護条例が制定され、マススクリーニングの追跡調査のための外部組織への情報提供が可能なところが少なかったことは残念であった。しかし、追跡調査を行う望ましい組織は、県の行政を挙げるものが多かったが、患者の転居に伴う追跡が不可能なことも多く、全国的な追跡組織を整備する必要があり、そのための法的整備の重要性が指摘されたとの結論を得た。

2. マススクリーニングの新しい対象患者に関する研究

(1) ウィルソン病のマススクリーニング

3歳児を中心として1~7歳児を対象に全国10研究協力施設(北海道、札幌、秋田、仙台、東京、神奈川、名古屋、福井、徳島・香川、熊本)においてパイロット・スタディを継続実施した。現在までに、採血によるスクリーニング(新生児を除く)は約10万名強に実施され6名のウィルソン病患者が発見された。尿によるスクリーニングは、約9万名を超えて実施され、4名の本症患者が発見されている。再検率、陽性適中率などや郵送などの検体運搬・保存条件などを考慮すれば採血によるマススクリーニングが方法として優れているが、誰が採血するか、どこで採血するか、採血費用負担などの問題がある。一方、尿を用いるスクリーニングは再検率、保存や郵送などの運搬法など基礎的問題の検討も今後必要であるが、採尿は簡便であり非侵襲性でもあることから、現行の3歳児健診にて実施されている検尿を用いて、本症のマススクリーニングを実施することの有用性が検討された。東京都、秋田、福井などにて、3歳児検尿を用いた本症マススクリーニングシステムを構築してパイロット・スタディが開始された。一方、本症患者尿を用いたスクリーニング法として尿中ヘム代謝産物の総ポルフィリン濃度とコプロポルフィリン濃度の異常増加があり、Roter症候群様のパターンの存在が確認された(北海道衛研グループ)。また、本症確定診断法としての責任遺伝子ATP7B解析を65家系にて実施し、56家系(86.2%)に異常が見出された(札幌市衛研グループ)。さらに、ウィルソン病マススクリーニングの一次スクリーニングから診断確定までの方略、マススクリーニングにて発見されたウィルソン病患者の治療指針(案)等についての研究成果・提言を行った(青木、清水、山口)。

(2) 有機酸代謝異常症マススクリーニング

今年度も5施設(千葉、金沢、福井、島根、久留米)において有機酸代謝異常症のスクリーニング法の開発やパイロット・スタディが実施された。高柳は、有機酸代謝異常症の全国調査に引き続き生命予後並びに生活の質について調査を行った。1990年以降に出生した10歳時点における生命予後は、メチルマロン酸血症ビタミンB12反応型100%、不反応50%、プロピオン酸血症70%であった。生活の質を標点尺度法にて検討すると、メチルマロン酸血症ビタミンB12反応型、ホロカルボキシラーゼ欠損症では良好であり、メチルマロン酸血症不反応型やプロピオン酸血症では低いレベルを示したとのことであり、これら有機酸代謝異常のマススクリーニングの実施に際し、これらの指標を評価する必要性を強調した。