

分担研究：マスキングの効率的実施に関する研究

発見された患児の思春期以降の実態調査、フェニルケトン尿症の治療状況を中心として

### 研究要旨

新生児マス・スクリーニングが開始されて20年以上経過し、初期に発見された症例は既に思春期から青年期に達している。フェニルケトン尿症(PKU)は食事療法を生涯継続することが基本とされているが、これまでの経験によると学童期から思春期に至り次第に治療されなくなる傾向が増してくる。そこで現在母子愛育会で追跡調査されている症例について、1990年以前にスクリーニングで発見された12歳以上の症例を対象に、現時点での治療状況を集計してみたところ、66.4%が治療あるいは経過観察されていた。治療が中止されていく割合は年長になるに従って高くなる傾向がみられた。高校あるいは大学を卒業して就職すると、治療が中断されてしまう傾向が増してくる事情が伺われるが、その理由は通院する時間がない、医療費の負担が大きい、などである。このような状況になっても継続的に医療が受けられるシステムを確立していくことが必要であると考えられる。

### 研究協力者

青木菊彦 (女子栄養大学)  
猪股弘明 (帝京大学市原病院小児科)  
立花克彦 (神奈川県立子ども医療センター)  
木下和子 (母子愛育会)

その理由は、高校、或いは大学を卒業して就職すると、治療が中断されてしまう傾向があるが、その理由は通院する時間がない、医療費の負担が大きい、などである。男女を比較すると、女子の方が治療が継続されているという結果であった。

### 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生涯に及ぶ治療の継続が必要であるが、特に思春期を過ぎると治療が中止されてしまう症例が次第の増加してくることが注目されている。そのために様々な障害が発生してくることが予想されており、特に女子の場合は妊娠・出産に伴うマターナルPKUの問題が危惧されている。これらの問題点を確認する目的で、思春期に達した症例の状況を把握して対応策を検討することを研究目的とする。

### 研究方法

今年度はこれまで母子愛育会で追跡調査されてきた症例のデータをまとめ、12歳以後の症例の治療状況について検討した。追跡調査から得られた治療状況の内容は、現在治療が継続されている、治療はしていないが経過観察されている、治療が中止された、の3項目に分けられるので、それぞれの症例について1977～1990年の間に出生した症例の追跡調査データを集計した。

### 研究結果

表に示されているように、年齢が進むにつれて治療が中断されていく症例が増加する傾向が伺われる。

### 考察

新生児マス・スクリーニングが開始されて20年が経過し、当然のことながらスクリーニング開始初期に発見されたフェニルケトン尿症は思春期に達している。この間、最初の頃は昭和52年に作成された勧告治療指針を参考にしながら手探りで治療を開始してきたが、3歳までの治療指針が示されているに過ぎなかった。当時は6歳頃まで食事療法を続けて、その後は中止してもよいという意見もあった。

PKUの家族もそのような考えで早く食事療法をやめたいと云われたりした。治療に携わっている医師も恐らくそのあたりの見通しは不十分であり、患児にあまり無理な食事療法を押しつけることに何となく抵抗感を持ったりしたこともあった。

発見された症例の追跡調査から、フェニルケトン尿症治療指針の改訂を行ったのは1995年である。当然のことではあるが、血中フェニルアラニン値と知能指数とは逆相関の関係にあることが明らかになり、暫定的治療指針よりも血中フェニルアラニン値の低い厳しい治療基準が設定された。治療に取り組む医師も、より厳しい治療を必要とする考え方に変わってきたように思われる。このような厳しい治療基準を子ども達に、或いは家族に実施して貰うため

にはどうしたらよいか。子どもたちがかわいそうだから血中フェニルアラニン値は多少高くても仕方がないだろう、PKUとして生まれたのであるから、ある程度はやむを得ないだろう、と安易に考えてしまう傾向が医師の心の隅にあるとしたら、それは取り除かなければならない。医師として厳しい治療の必要性を、家族や本人に説明して、思春期以後も治療が継続される体制を構築することが望まれる。

ルケトン尿症の12歳以後の治療状況を追跡調査資料から分析したところ、加齢とともに治療が中断されていく症例が増加していく傾向が伺われた。その理由として通学・就職などによる通院の困難性や、治療費の経済的理由によるものが述べられており、このような問題点を解決していく必要性が考えられた。男子と女子を比較すると、女子の方が治療中断率は低い傾向であった。

## 結論

新生児マス・スクリーニングで発見されたフェニ

表：発見された症例の年度別治療中止率

年度	男子	女子	合計	治療中		観察中		中止		中止率(%)	
				男子	女子	男子	女子	男子	女子	男子	女子
1977	2	1	3	0	1	0	0	2	0	67	0
1978	5	4	9	1	3	0	0	4	1	80	25
1979	12	6	18	4	5	2	0	6	1	50	17
1980	7	6	13	2	4	2	0	3	2	43	33
1981	8	5	13	5	3	0	0	3	2	38	40
1982	5	4	9	2	3	1	0	2	1	40	25
1983	3	11	14	6	2	0	1	1	4	33	36
1984	6	5	11	4	3	0	0	2	2	33	40
1985	3	7	10	1	3	0	1	2	3	67	43
1986	3	5	8	3	4	0	0	0	1	0	20
1987	11	7	18	5	5	2	0	4	2	36	29
1988	8	5	13	7	5	0	0	1	0	13	0
1989	5	4	9	3	3	0	0	2	1	40	25
1990	5	4	9	4	3	1	0	0	1	0	25
合計	83	74	157	47	47	8	2	32	21	39(平均)	28(平均)

分担研究：マススクリーニングの効率的実施に関する研究

マス・スクリーニングで発見されたアミノ酸代謝異常症の長期予後成績：東京都の経験

研究要旨

先天性代謝異常症の新生児マス・スクリーニングの長期効果を評価するためには、早期発見された患者を追跡し、如何なる管理が有用かを検討することが必要となる。筆者らは中学生以上になったフェニルケトン尿症およびメープルシロップ尿症を対象として治療方法とその効果について評価した。そして、血中アミノ酸濃度を許容域に保つことが長期予後に良い効果を与えること、乳児期から治療を行っているためか、厳しい食事療法であるものの、患児の精神的、情緒的な偏りを生じないことが明らかにされた。保護者、医療従事者、年長児では患者自身をも含めた密接でしかも独善的でない連携が、スクリーニングで発見された患児の予後を良くするために必須であると結論される。

研究協力者

大和田操，中林啓記（日本大学小児科）

研究目的

1977年から我が国で公費により開始された先天性代謝異常症の新生児マス・スクリーニングの長期的な効果を明らかにするとともに、対象疾患の予後を改善する方法を検討することが、本研究の目的である。

研究方法

新生児スクリーニングで発見され、早期治療を開始して中学生以上に達したフェニルケトン尿症および高フェニルアラニン血症（PKU，HPA）15例、並びにメープルシロップ尿症（MSUD）3例を対象として以下の検討を行った。

(1) 症例追跡：

定期的に来院させ身体計測、一般的な血液検査および血清、尿アミノ酸分析と尿有機酸分析を行った。月1回の来院が困難な場合は、近医での採血あるいは自己採血を行った血液濾紙を東京都予防医学協会に郵送してもらい、Guthrie法およびHPLC法で血中フェニルアラニン（Phe）あるいはロイシン（Leu）を測定した。

(2) 保護者への聴き取り調査：

患児の日常生活、学校生活、学業成績などについて、来院時に問診による調査を行った。

研究結果

中学生8名（男子2，女子6）および高校生7名（男子3，女子3）のPKU/HPAにおける診断時および過去1年間の平均血中Phe濃度は表1のようである。

過去1年間の血中Phe濃度が1995年に改訂された新しい治療基準における維持範囲をこえていたのは、コンプライアンスが悪い遠隔地在住の男子例（中学生）および10歳まで他医で管理されていた女子例（中学生）の2例のみであり、その他全例が良いコントロール状況であった。

MSUD 3例の血中Leu値も治療指針における維持濃度を保っており、中学生になってからは急性発作を認めていない。

また、保護者に対する聴き取り調査では表2のようなコメントが得られており、日常生活、学校生活に大きな問題はみられていない。

考察

今回対象としたPKU患児のPhe摂取量は、診断時の血中Phe濃度によってかなり差があり、450mg/日から2000mg/日に分布し、自然蛋白摂取量としては9～40g/日とかなりの幅があるが、大部分の症例では1日20g以下であり、健常小児とは著しく異なる食生活を送っている。MSUDでも同様であり、このような極端な食事制限を強いられているにも拘らず、表2に示したように患児達の父母からは良く育ってくれていると云う感想が伝わってくる。また、これまでの20年、PKUやMSUDの子供達と共に過ごしてきた我々医療従事者も、保護者のコメントと同様な感想を抱いており、新生児期から管理方法を保護者が把握し、親の会などを通して正しい情報交換を行っていることと相俟って良いコントロールが得られると考えられる。

結論

早期発見された代謝病患者が、障害なしに健康に

生活できることが、我が国で施行されているマス・スクリーニングシステムの最大の効果であり、良い管理方法を全国に普及させることが、今後の課題である。

文献

1) M. Owada, et al : Taste preferences and feeding behavior in children with phenylketonuria on a semisynthetic diet. Eur. J. Paediatr. 159 : 846-850, 2000.  
 2) 大和田操 ほか : ミネラル, 微量元素を添加した

低フェニールアラニンペプチドによるフェニルケトン尿症の治療に関する多施設共同研究。日児誌 104 (8) 841-850, 2000.

3) 大和田操 : フェニルケトン尿症の長期予後一わが国におけるPKUスクリーニング成績を中心に。小児内科 33 (7) 915-919, 2001.  
 4) 大和田操 : 遺伝性高フェニールアラニン血症の治療——治療基準の設定とその改訂を中心に——。小児科 42 (12) 1861-1868, 2001.  
 5) 大和田操 : 先天性代謝異常症の長期管理。保健の科学 43 (11) 842-847, 2001.

表1 : 中学生, 高校生における血中Phe濃度 (mg/dl)

ミルク	120~240g/日	Phe摂取量	450~2000mg/日
LPP	15~30g/日	蛋白摂取量	50~60g/日
(大部分代替物)			

中 学 生			高 校 生		
	診断時	過去1年の平均*		診断時	過去1年の平均**
1 (F)	14.82	6.8	1 (F)	15.38	6.1
2 (M)	35.60	<u>13.2</u>	2 (F)	21.58	8.4
3 (F)	11.75	5.6	3 (M)	31.99	7.8
4 (F)	42.55	8.6	4 (F)	15.83	5.9
5 (M)	35.66	3.1	5 (M)	14.00	9.8
6 (F)	36.51	<u>15.1</u>	6 (F)	18.91	8.9
7 (F)	4.81	4.2	7 (M)	20.25	8.6
8 (F)	40.00	7.8			

\*許容域 3~10mg/dl

\*\*許容域 3~15mg/dl

表2 : 中学生以上のPKU, MSUDの父母のコメント

- ・ 自立しており問題なし。
- ・ 勉強もクラブ活動も熱心で明るいが、ミルク嫌いが欠点。
- ・ 受験中であるが明るい。時々ミルクを飲まないのが困る。
- ・ 食事についての不満はないようだ。がまん強い。
- ・ 明るく成績もよい。自立している。
- ・ 最近自己管理ができるようになった。
- ・ 良く育ってくれている。
- ・ 温和しいが自己管理には問題ない。
- ・ クラスメートの父母に“どこが病気なの？”と訊ねられるほど元気である。
- ・ 2人兄弟と格闘中であるが、やっと先が見えてきた。

分担研究：マスキングの効率的実施に関する研究

母子愛育会総合母子保健センターにおけるクレチン症マスキングの  
全国追跡調査6年間（'94～'99）の成績

研究要旨

新生児マスキングで発見されたクレチン症の全国追跡調査は、母子愛育会総合母子保健センターで1994年度から行われている。1999年度までの6年間の調査成績を解析した。調査に協力されている検査センターは35/54（64.8%）であった。調査票もまとめて報告されている地域連携方式は2地域だけであった。診断名は定義に基づいて調査票の成績から修正した。6年間の総数はクレチン症1,293例（修正前1,111）、一過性甲状腺機能低下症320例（同312）、一過性高TSH血症499例（同972）、クレチン症疑い147例（同159）、正常893例（同584）不明381例、全総数は3,457例であった。一過性高TSH血症との報告の51%はデータを見ることによって修正された。初診日齢は6年間とも20日前後と横ばいであった。

全国追跡調査の重要性と個人情報保護を理由にした非協力の地域との問題を厚生労働省としてけじめを付ける時期であろう。全国調査が継続されるためには地域連携方式を推進すべきであろう。調査結果の解析は機械的には出来ず、専門医の点検・修正が必要である。今後、継続調査成績も解析して有用な結果を出して行く予定である。

研究協力者

猪股弘明、和田京子（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）

定義に基づいて修正した。

研究目的

母子愛育会総合母子保健センター（以下愛育会）におけるクレチン症マスキングの全国追跡調査結果を解析して、調査の成績・問題点などを検討する。

研究結果

1999年度における実績によると、マスキング陽性者と受診精査病院のリストが愛育会に回答される率は、54検査センター中の35センター（把握率64.8%）であった。その内の2センターからは地域連携方式によって追跡調査票も添付された。主治医宛てに依頼した調査票の回収率は741例中397例（53.6%）であった。今回は検討対象外であるが、2年目以降の追跡調査（継続調査）の主治医からの回答率は963例/1801例（53.5%）であった。

研究方法

平成6年（1994）度の厚生省「新しいスクリーニングのあり方に関する研究」班の事業として、従来の先天代謝異常症の全国患者追跡調査と同じ愛育会において同じ方法で、クレチン症の全国追跡調査も開始された。その研究班にて作成した診断名の定義（表1）および追跡調査票を用いた<sup>1)</sup>。その後、調査項目を少なくした調査票に改訂した<sup>2)</sup>。

6年間の集積症例数は、表2に示した。主治医から申告された診断名を上段に、修正した診断名を下段に記した。972例の一過性高TSH血症の診断名のうち499例（51%）が修正された。多くは診断名定義3-1)の精査時血清TSHは正常化していた例が「正常」に修正された。その他、甲状腺剤での治療が行われている例は「クレチン症」に修正された。まだ初回調査のために、定義の3-2)以降は確認できていない例もあるので、今後の追跡結果によってはさらに減るかもしれない。修正の結果、6年間でクレチン症1,293例、クレチン症疑い147例、両者が1,440例で、毎年240例が集積されている。一過性甲状腺機能低下症は320例で、クレチン症の4分の1であった。

調査方法は、愛育会から全国のスクリーニング検査センターへ「マスキング陽性者と受診精査病院のリスト」の調査を依頼した。検査センターからリストとともに地域で調査された追跡調査票も送ってもらう方法（地域連携方式）、または送られたリストの各主治医宛に調査票を送って回答してもらう方法（2段階方式）とで行った<sup>2)</sup>。

診断名の修正は、調査票の検査結果から、上記の

早期発見・早期治療がどこまで達成されているか

は初診日齢を調べた。表3に6年間の推移を示したが、平均19～21日齢でほぼ横ばいとなっていた。

## 考察

1994年度の厚生省研究班の事業として全国調査を母子愛育会で実施している。6年間が経緯したので成績を集計し解析し、問題点を検討した。愛育会が全国調査を担っているのは厚生労働省などからの委託という公式なものではない。個人情報保護という観点から地域のマススクリーニング成績を報告してくれない地域が年々増加している<sup>4)</sup>。今回調査でも1999年度は65%の地域からしか情報が収集されなかった。今後は、厚生労働省として、追跡調査の公益性を認めるのなら、公的な追跡調査施設を認定して、個人情報報告するように指導するのか、認めないのか、けじめを付ける時期であろう。

クレチン症は新生児マススクリーニング対象疾患の中で最も頻度が高いために、全国調査作業は大変である。この調査が継続的に行われるには、地域において患者調査票を収集してから全国主計施設へ報

告するという「地域連携方式」を拡大すべきであろう。

65%の地域しか把握できていないとはいえ、多数の症例の成績が集積されているので、有用な情報が得られるであろう。しかし、今回の検討から、調査成績は専門医が目を通して正確な情報としなくてはならない、ことが判った。

今後、2年目以降の「継続調査」の成績も集計・解析して行く予定である。

## 文献

- 1) 猪股弘明, 他:平成6年度厚生省心身障害研究「新しいスクリーニングのあり方に関する研究」報告書, 143, 1995.
- 2) 猪股弘明, 他:平成7年度厚生省心身障害研究「新しいスクリーニングのあり方に関する研究」報告書, 143, 1996.
- 3) 猪股弘明, 他:日本マス・スクリーニング学会誌, 7; 33, 1997.
- 4) 青木菊麿, 他:特殊ミルク情報, 37; 29, 2001.

表1:クレチン症マススクリーニングでの診断名の定義

### 1. クレチン症

病型が確定しているクレチン症,あるいは未確定であるが甲状腺剤の治療が行われている症例。

### 2. 一過性甲状腺機能低下症

甲状腺機能低下を認めたが,無治療または治療中止後に正常化したもの。また,精査時には血中甲状腺ホルモン値が正常であっても,機能低下の原因(母親への抗甲状腺剤投与,阻害型TBII,胎児造影,母体や新生児へのヨード大量曝露,など)が明らかなものは本症とする。但し,クレチン症の病型が確定したものはクレチン症とする。

### 3. 乳児一過性高TSH血症

- 1) 精査時に血清TSHが高値(精査施設で高値と判定したもの。スクリーニング濾紙血のみ高値のものは除く)で,血中甲状腺ホルモン値が常に年齢相当の正常範囲であること。
- 2) 乳児期にTSHが正常化する(TRH負荷試験で過大反応を呈するものは除く)。
- 3) 甲状腺機能低下を引き起こす原因(前項参照)がないこと。
- 4) 甲状腺エコー,または甲状腺シンチグラムおよび摂取率に異常がない。
- 5) TSH測定系に干渉する物質の存在が否定される。以上の5項目すべてを満たすもの。

### 4. クレチン症疑い

上記疾患に該当せず,検査異常値が続いていて,経過観察中のもの。

表2：主治医診断名および修正診断名の例数

診断名		1994	1995	1996	1997	1998	1999	6年総計
クレチン症	主治医	163	199	146	265	181	157	1,111
	修正	183	214	164	315	235	182	1,293
一過性甲状腺機能低下	主治医	56	39	44	75	52	46	312
	修正	58	45	43	76	52	46	320
一過性高TSH血症	主治医	163	165	152	223	183	86	972
	修正	90	100	69	106	92	42	499
クレチン症疑い	主治医	19	20	14	39	39	28	159
	修正	26	29	22	27	27	16	147
正常	主治医	94	113	113	113	74	77	584
	修正	138	148	188	188	123	108	893
不明		5	10	32	32	34	268	381
総数		500	546	438	748	563	662	3,457

表3：初診日齢の推移

年度	例数	初診日齢 (平均±SD)
1994	301	21.01±10.45
1995	352	19.72± 9.24
1996	279	20.11± 9.73
1997	453	20.62±10.53
1998	316	21.72±10.30
1999	281	19.21± 9.18

(濾紙採血日齢7日以下で初診日齢60日以下の例)

分担研究：マスキングの効率的実施に関する研究

21-水酸化酵素欠損症女児の成長および性腺機能の検討

研究要旨

神奈川県立子ども医療センターで加療され、13歳以上に達した21-水酸化酵素欠損症（21-OHD）女児26名を対象とし、成長及び性腺機能を検討した。塩喪失型22例の二次性徴出現（乳房：Tanner II）年齢と初経の年齢は、 $9.7 \pm 1.8$ 歳、 $12.6 \pm 1.1$ 歳で、日本人女児平均と差は認められず、二次性徴の早発傾向は著しくなかった。その時の身長および最終身長はいずれも平均に比べ低く、二次性徴出現以前より発育が抑制されている事が示唆された。単純男性型も含め初経から3年以上経過した23例中、規則正しい月経周期が認められたのは13例、不順のものは10例であった。コントロールと月経不順の間に統計的に有意な関連は認められなかったが、月経不順はコントロール良好な16例中5例、不良な7例中5例に認められ、コントロール不良例に月経周期不全を認めることが多かった。デキサメサゾンに変更後コントロールが改善して月経が規則的になった例や、逆に、コントロール悪化に伴って、尿中ゴナドトロピンプロフィールで過去に認められていたLHサージが認められなくなった例があり、良好なコントロールは正常な性腺機能の維持にとって重要と考えられた。

研究協力者

立花克彦，朝倉由美，安達昌功  
（神奈川県立子ども医療センター）  
前坂機江 （小田原保健福祉事務所）

研究目的

21-OHDの新生児マスキングは、重篤な状態になる前に早期発見、早期治療を可能にするのみならず、マスキング以前には発見されずに放置されていた症例の発見にも大きな成果をあげていると思われる。一方、長期的な効果は、マスキングで発見された患児がその後どのような経過をとっているかを検討することで明らかとなる。スクリーニング発見例だからコントロールが良いということは特別には期待できず、疾病の重症度を充分理解できずにかえって服薬のコンプライアンスが悪くなるということも考えられる。マスキングの長期的効果に関して、特に成長や二次性徴、性腺機能の観点から検討を行う必要があるが、神奈川県におけるマスキング開始は1987年以降のため、マスキング発見例で思春期に達した例は限られている。今回は、主にマスキング以前の例を検討し、今後マスキング例の多くが思春期年齢に達した際の評価に役立てたいと考えた。

そこで、21OHD女児の思春期発来と初経の時期、およびその時の身長を検討し、成長における影響を

検討した。また、21OHD女児には無月経や月経不順などの性腺機能の異常がしばしば認められ、コントロールの悪化によるアンドロゲンやプロゲステロンの過剰が原因のひとつと考えられており、これに関しても、月経発来状況とコントロールとの関連を検討した。

研究方法

神奈川県立子ども医療センターで加療され、現在13歳以上に達している21OHD女児26例（最終観察時の平均年齢 $18.0 \pm 4.2$ 歳）を対象とした。治療は、思春期以前はハイドロコチゾン、成長停止以降は14例でハイドロコチゾンの一部をデキサメサゾンに置き換えていた。塩喪失型ではこれに加えフルドコチゾンを併用した。性腺抑制療法は塩喪失型2例、単純男性型3例で行われていた。

次の2点に関して検討を行った。

1. 二次性徴の発来

塩喪失型の22例について、乳房がTanner II°を呈した年齢と初経の年齢、およびその時の身長を、日本人女児の平均値<sup>1)</sup>と比較検討した。性腺抑制療法の影響を除くため、初経の検討からは性腺抑制療法の既往例を除外した。

2. 月経周期

単純男性型を含め初経から3年以上経過した23例について、最近の月経周期を病歴から確認した。コントロール状況は月経周期確認前6カ月間の



17hydroxy-progesterone (17OHP) および尿中 pregnanetriolの平均から評価した。平均17OHP 4.5ng/ml以上, 平均pregnanetriol 2mg/day以上をコントロール不良とした。

5例では30日間の早朝尿中ゴナドトロピンを, 既に報告した方法により, 硫酸アンモニウム抽出後RIA法により測定した<sup>2)</sup>。

結果は平均±SDで表し, 統計学的検討は年齢, 身長と比較はt検定, 月経周期とコントロールに関しては $\chi^2$ 検定を行った。

## 研究結果

### 1. 二次性徴の発来

塩喪失型の乳房発育開始の平均は,  $9.7 \pm 1.8$ 歳, 初経は $12.6 \pm 1.1$ 歳で, 日本人平均の $10.0 \pm 1.4$ 歳,  $12.3 \pm 1.25$ 歳と有意差は認められなかった。

乳房発育時と初経時, および最終の身長の平均はそれぞれ $130.3 \pm 8.7$ cm,  $146.8 \pm 5.6$ cm,  $152.3 \pm 6.2$ cmで, 日本人女児の平均発現年齢に相当する平均身長, および最終身長と比較すると, それぞれ $-0.95 \pm 1.38$ SD,  $-0.62 \pm 0.92$ SD,  $-1.13 \pm 1.25$ SDといずれも低く, 二次性徴出現以前より発育が抑制されていることが示唆された。

### 2. 月経周期

表に示す様に, 初経から3年以上経過した23例中, コントロールが良好なのは16例, 不良なのは7例だった。コントロール良好な16例では11例が月経周期が順調で, 5例が不順であった。コントロール不良な7例中月経周期が順調だったのはわずか2例で, 5例が月経不順を呈した。コントロールの良・不良と月経周期の順・不順の間に統計的に有意な関連は認められなかったが, コントロールが不良な例で不順なものが多かった。コントロール良好な16例中10例がデキサメサゾン併用しており, 不良な7例では2例のみが併用例だった。デキサメサゾンに変更後にコントロールの改善した例もみられた。

### 3. 尿中ゴナドトロピンの

初経後3年以上経過し, 良好にコントロールされている例の尿中ゴナドトロピンの検討では, LHサージが明らかで, プレグナンジオールの排泄を伴う排卵性月経が確信された。一方, 図に示す様に, コントロールの悪化に伴って17OHPが上昇し, 月経が不規則となった例では, コントロールが良好な時に認められていたLHサージが消失した。

## 考察

マススクリーニングで発見された副腎皮質過形成症の発育や性腺機能に関する長期的な予後を評価す

るために, 対照となるマススクリーニング以前の症例について検討した。

塩喪失型21OHD女児の乳房発育, 初経の発来時期は正常女児と差がなく, 思春期早発症を発症した例をのぞいては, 早発傾向は明らかでなかった。先天性副腎皮質過形成症の最終身長に関しては予後は不良とする報告が多い<sup>34)</sup>。今回の検討でも, 最終身長は日本人女児の平均の $-1.13$ SDであった。思春期の時期は決して早くないことから, 思春期早発がその原因とは考え難く, 経過からみても身長は思春期発来以前より低い傾向が認められた。原因の検索として, 今後, ステロイドの投与量, 過量があるとなればその時期, また, コントロールの状況とも併せて検討することが必要である。

また, 21泌が障害されることが確認され, 月経不順や無月経の原因となっていることが示唆された。

以上の結果から, コントロールを良好に保つことは21OHD女児における正常な性腺機能の維持にとって重要と考えられた。

コントロール良好な16例中10例がデキサメサゾン併用しており, 不良な7例では2例のみが併用例だった。デキサメサゾンはその薬効から半減期が長く, 成長抑制が懸念されるが, 最終身長に達した年長者のコントロールは容易になると考えられる。実際にデキサメサゾンに変更後コントロールがし易くなる例があったが, その一方, 肥満傾向が助長される例もみられた。デキサメサゾンやパラメサゾンはコントロールが改善しない場合には試みるべき治療法ではあるが, 過量にならないよう個々に投与量を検討する必要がある。

## 文献

- 1) Matsuo N. Skeletal and maturation in Japanese children. Clin Pediatr Endocrinol 1993;2 (suppl 1): 1-4.
- 2) Maesaka H, et al. Quantitation of urinary gonadotropins in normal children. Pediatr Res 1990; 28: 401-404.
- 3) Tanae A, et al. Unsolved problem in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. Acta Paediatrica Jpn 1988; 30 (suppl): 93-98.
- 4) New MI, et al. Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. Acta Paediatrica Jpn 1988; 30 (suppl): 79-88.
- 5) Rosenfield RL, et al. Amenorrhea related to progestin excess in congenital adrenal hyperplasia. Obstetrics & Gynecology 1980;

56: 208-215.

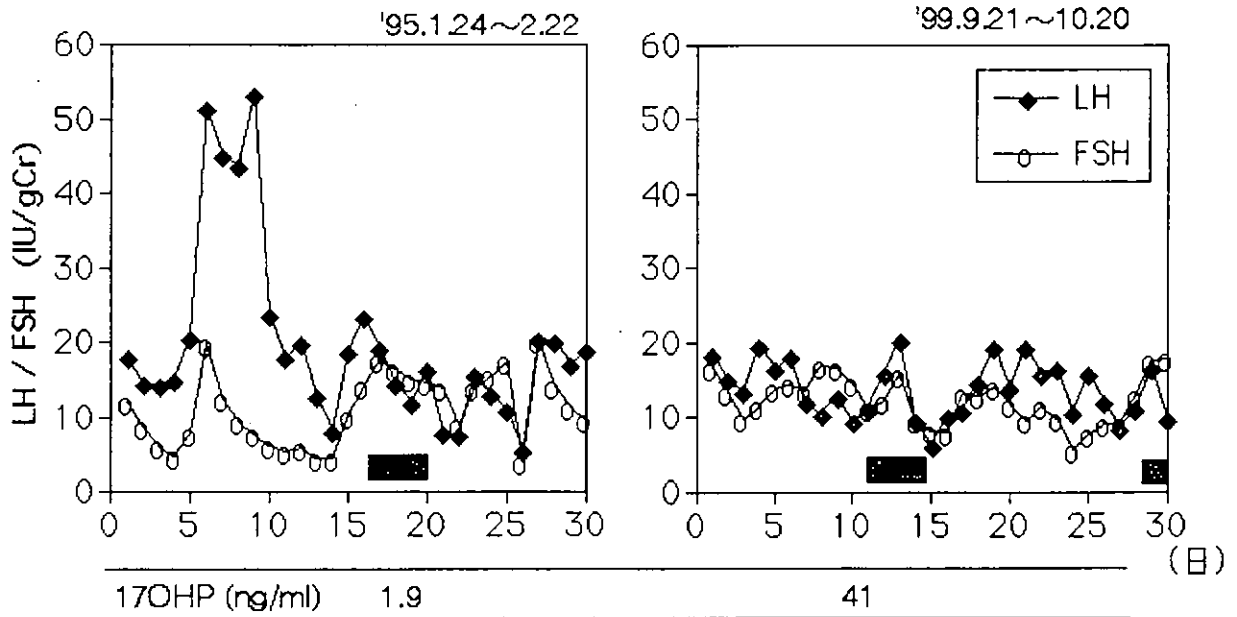
6) Helleday J, et al. Subnormal androgen and elevated progesterone levels in women treated for congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 933-936.

7) Holmes-Walker DJ, et al. Menstrual disturbance and hypersecretion of progesterone in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Clin Endocrinol 1995; 43: 291-296.

表：初経から3年以上経過した23例におけるコントロール状況と月経周期

		コントロール	
		良好	不良
月経周期	順	11	2
	不順	5	5

図：コントロールの悪化に伴う月経周期の異常とLHサージの消失



分担研究：マススクリーニングの効率的実施に関する研究

マススクリーニングで発見される対象以外の疾患：

SLC25A13遺伝子異常（Citrin欠損）による新生児肝内胆汁うっ滞症の実態調査

### 研究要旨

SLC25A13遺伝子異常が確認された新生児肝内胆汁うっ滞症例61名に対してアンケート調査を行ない、41名より回答を得た。その内、新生児マススクリーニングを契機に発見された17名につき解析した。最終的に精密検査対象となった検査項目では、ガラクトース、メチオニン両者が同時に陽性となったものが6名と最多であった。続いて頻度が高いのはメチオニン、ガラクトースでありそれぞれ4名ずつであった。複数項目での陽性や初回と再検時の陽性項目が異なるなどの特徴がみられた。生化学的検査ではγGTP、総胆汁酸の著増が特徴であった。測定したほとんどの症例（9/10）で、Hepaplastin testが低下していた。アミノ酸分析では16例中14例において異常がみられ、シトルリン、メチオニンが著増していた。全例特殊ミルクによる治療が行なわれていた。主なものは乳糖除去ミルク（11例）、低Metミルク（3例）、MCTミルク（3例）、蛋白除去ミルク（3例）であった。脂溶性ビタミンは約半数に投与されていた。現時点（最年長22才）では、肝不全やⅡ型シトルリン血症を発症したものはなく、短期的予後は良好であった。

### 研究協力者

大浦敏博

（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野）

小林圭子、佐伯武頼

（鹿児島大学医学部生化学第一講座）

伊藤道徳

（徳島大学医学部小児科）

### 研究目的

大浦らは、1992年に、新生児マススクリーニングで発見され、一過性高シトルリン、スレオニン血症を認めた新生児肝炎5例を、また1997年には7例を報告した<sup>1)2)</sup>。さらに大浦らは、2000年にこれらの症例において成人発症Ⅱ型シトルリン血症（CTLN2）の責任遺伝子であるSLC25A13の変異を検出し、本症の原因がSLC25A13遺伝子の産物であるcitrinの欠損に起因することを世界に先駆けて報告した<sup>3)4)</sup>。これらの症例はいずれも新生児肝炎様症状、高度の肝内胆汁うっ滞、脂肪肝を呈しており、SLC25A13異常に起因する新たな病態と考え、neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD)と命名した<sup>5)6)</sup>。NICCDは臨床症状も極めて多彩で、その長期予後（CTLN2発症機構などを含めて）も不明であり、早急にその臨床像を明らかにし、治療・予防法を確立する必要がある。今回我々は、citrin欠損症の病態解明や治療・予防法開発のための基礎データを収集することを目的に、NICCD症例のアンケート調査を行なった。

### 研究方法

鹿児島大学にてSLC25A13遺伝子異常が検出された61症例を対象に、その主治医にアンケート用紙を送付した。2月2日現在までに41症例について回答が寄せられた。今回はその内新生児マススクリーニングを契機に診断された17症例（41%）について解析を行なった。鹿児島大学で同定しているSLC25A13遺伝子変異は、次の11種類である。I: 851del4, II: IVS11+1G>A, III: 1638ins23, IV: S225X, V: IVS13+1G>A, VI: 1800ins1, VII: R605X, VIII: E601X, IX: E601K, X: IVS6+5G>A, XI: R184X

### 研究結果

#### 1) 患者プロフィール、遺伝子型

17名の内訳は男児5例、女児12例で、女児に多い傾向があり、7:3と男性が多いCTLN2の男女比とは異なった。17例中、同胞例が2組存在した。遺伝子型ではI/IIの複合ヘテロ接合体が4例、II/IIのホモ接合体が4例と多く、変異別ではIが11アレル、IIが12アレルに検出され、この2種類の変異で23/30（77%）を占めていた。

#### 2) 周産分娩歴

低出生体重児は6名（2190-2460g）存在し、17例の平均は2591gと明らかに低値であった。栄養法

では混合栄養が8名と最も多く、人工乳は4名、母乳栄養児は3名と少なかった。不明が2名であった。1例は胎児仮死で緊急帝王切開にて出生、四肢の硬直を認めたため、日齢3に入院した。検査上 Hepaplastin test (HPT) 10%以下、ALT 349、BUN 61.4、Cr 1.74、脱水と肝障害を認めたため、補液、経静脈的Vit K投与が行なわれた。また別の1例においても、日齢5にHPTの低値(17%以下)を指摘されて入院となっている。

### 3) 新生児マススクリーニング歴

各症例のマススクリーニング歴を表1に示す。特徴的なことは、ガラクトースとメチオニンなど同時に異なる複数の項目で陽性になることが多いことである。今回17例の内、ガラクトースとメチオニンが同時に陽性であるものは6名と最多であり、その他メチオニンとフェニルアラニンが陽性であるものが1例、ガラクトース、メチオニン、フェニルアラニンと3項目が陽性であったものが1名であった。また再検時の陽性項目がしばしば異なることも特徴的であった。例えば症例2、14では、初回はフェニルアラニンが高値であったが、再検では正常化し、代わりにメチオニンが上昇している。

### 4) 血液生化学一般検査

表2に主な血液生化学的検査データの平均値を示す。生化学的検査でもっとも特徴的であったのは総胆汁酸(TBA)の上昇であり、測定された13例の内12例において100以上に著増していた。また、HPT値も測定した10例中9例で低下しており、高度の肝障害の存在が示唆された。トランスアミナーゼは1例を除き100以下で推移しており、アンモニア値は正常上限程度の上昇であった。主なアミノ酸値の結果を表3に示す。測定された16例中14例で異常がみられた。すなわち以前の報告<sup>1)2)</sup>と同じく、スレオニン、シトルリン、メチオニン、チロシン、リジン、アルギニンが上昇していたが、とりわけシトルリン、メチオニンが著増していた。

### 5) 治療法

全例特殊ミルクによる治療が行なわれていた。その内訳は乳糖除去ミルク(11例)、低Metミルク(3例)、MCTミルク(3例)、蛋白除去ミルク(3例)であった。脂溶性ビタミンは約半数に投与されていた。興味深いことに症例11では、肝機能改善後日齢56に再び普通ミルクを負荷したところ、再び高ガラクトース血症、高シトルリン血症、肝機能障害を来している<sup>7)</sup>。NICCDにおいて、乳糖は増悪因子であると考えられた。

### 6) 予後

肝機能障害はほとんどの症例で1歳までに改善し

ている。高ガラクトース症例1例に白内障を認めた。現在最年長は22歳であるが、早期に肝不全に陥ったものや、CTLN2を発症したものはなく、短期的予後は良好であった。

### 考察

新生児マススクリーニング陽性者の中には、本来の対象疾患以外の患者が含まれていることが知られている<sup>8)9)</sup>。大浦らは既に、マススクリーニングを契機に発見された新生児肝炎症例の中に、高度の胆汁うっ滞、脂肪肝、アミノ酸異常を呈する一群の症例をまとめ報告してきた<sup>1)2)</sup>。一方、1999年 Kobayashiら<sup>10)</sup>により、長年原因不明であったCTLN2の責任遺伝子SLC25A13がクローニングされ、遺伝子診断が可能となった。現在まで11種類の変異が同定され、9種が報告されている<sup>6)</sup>。本邦の一般集団での変異遺伝子検索では、70人に1人の割合で保因者が見つかり、変異ホモ接合体の推定頻度は2万人に1人と考えられている<sup>6)9)</sup>。しかし、実際CTLN2として発症する患者は10万人に1人と推定されており、変異があっても発症していないもの、あるいは他疾患として治療されているものがあると考えられる。大浦らの報告した新生児肝炎症例ではCTLN2同様脂肪肝、血中シトルリンの上昇が認められ、このことに着目してSLC25A13遺伝子変異の有無を検索した。その結果、分析した2家系において変異が同定され、それまで記載の乏しかったCTLN2の新生児期症状やエピソードが初めて明らかにされた<sup>3)</sup>。その後、乳児期の胆汁うっ滞例の中にSLC25A13遺伝子変異の報告が相次ぎ<sup>4)7)11)</sup>、SLC25A13異常に起因する新たな病態と考え neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD)と命名した<sup>5)6)</sup>。

今回のアンケート調査でも、回答のあったNICCD症例41例中17例(41%)がマススクリーニングを契機に発見されており、マススクリーニング陽性例の鑑別診断の際にはNICCDを念頭に置く必要がある。特に、ガラクトースとメチオニンなど異なる複数の項目で陽性となる場合や、初回と再検時の陽性項目が異なるなど、予想外の結果が出た場合には注意が必要である。胆汁うっ滞は比較的長期間続くが、アミノ酸異常は一過性であり、シトルリンなどが低値であっても原因不明の胆汁うっ滞、脂肪肝症例は本症を疑うべきであろう。治療は乳糖除去ミルク、MCT含有ミルク、脂溶性ビタミン投与が有効である。特に肝機能正常化後、早期に普通ミルクに戻した症例で症状の悪化をみたことより、乳糖投与はさけるべきであると考えられた。今回まとめ

た17例はすべて経過良好で、1歳前に肝機能は改善した。しかし、一部には早期に肝不全に陥り、生体肝移植を施行された症例も報告されており、楽観視は出きない。また、今後CTLN2を発症する危険性もあり、遺伝子診断された症例に関しては注意深い経過観察をすると共に必要に応じて遺伝カウンセリングを行ない、家族の不安に対して適切に対処することが望まれる。

#### 文献

- 1) 大浦敏博, 虻川大樹, 相川純一郎, 石沢志信, 成澤邦明, 多田啓也: 新生児マススクリーニングで発見され、一過性高シトルリン, トレオニン血症を認めた新生児肝炎5例の検討. 日本マス・スクリーニング学会誌 2: 108-109, 1992.
- 2) 大浦敏博, 虻川大樹, 相川純一郎, 中川美智子, 石澤志信, 田沢雄作, 成澤邦明, 飯沼一字: 新生児マススクリーニングを契機に発見され, 特異なアミノ酸異常を伴った新生児肝炎7例の検討. 日児誌 101: 1522-1525, 1997.
- 3) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, Nishi I, Abukawa D, Sakamoto O, Iinuma K, Saheki T. Neonatal presentation of adult-onset type II citrullinemia. *Hum Genet* 108: 87-90, 2001.
- 4) Tazawa Y, Kobayashi K, Ohura T, Abukawa D, Nishinomiya F, Hosoda Y, Yamashita M, Nagata I, Kono Y, Yasuda T, Yamaguchi N, Saheki T. Infantile cholestatic jaundice associated with adult-onset type II citrullinemia. *J Pediatr* 138: 735-740, 2001.
- 5) T. Ohura, Y. Tazawa, K. Kobayashi, D. Abukawa, I. Nagata, R. Sumazaki, Y. Kohno, O. Sakamoto, K. Iinuma, T. Saheki: Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: Clinical features of 14 patients. *Am J Hum Genet* 69 Suppl: 217, 2001.
- 6) Yamaguchi N, Kobayashi K, Yasuda T, Nishi I, Iijima M, Nakagawa M, Osame M, Kondo I, Saheki T. Screening of *SLC25A13* mutations in early and late onset patients with citrin deficiency and in the Japanese population: identification of two novel mutations and establishment of multiple DNA diagnosis method for nine mutations. *Hum Mutat* 19: 122-130, 2002.
- 7) Naito E, Ito M, Matsuura S, Yokota I, Saijo T, Ogawa Y, Kobayashi K, Saheki T, Kuroda Y. Type II citrullinemia (citrin deficiency) in a neonate with hypergalactosemia detected by mass screening. *J Inherit Metab Dis* (in press 2002)
- 8) 大浦敏博. マス・スクリーニングを契機に発見される対象以外の疾患. 日児誌 105: 1198-1201, 2001.
- 9) 小林圭子, 佐伯武頼. Citrin欠損症(基礎): *SLC25A13*遺伝子変異がもたらす疾患とその病態. 日本マス・スクリーニング学会誌 11: 17-22, 2001
- 10) Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, Boright AP, Begum L, Lee JR, Yasuda T, Ikeda S, Hirano R, Terazono H, Crackower MA, Kondo I, Tsui LC, Scherer SW, Saheki T: The gene mutated in adult onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nat Genet* 22: 159-163, 1999.
- 11) Tomomasa T, Kobayashi K, Kaneko H, Shimura H, Fukusato T, Tabata M, Inoue Y, Ohwada S, Kasahara M, Morishita Y, Kimura M, Saheki T, Morikawa A. Possible clinical and histologic manifestations of adult-onset type II citrullinemia in early infancy. *J Pediatr* 138: 741-743, 2001.

表1：新生児マススクリーニング歴

症例	初回検査 (日齢)	再検査 (日齢)	再々検査 (日齢)
1	Gal 10 (8)	<u>Gal</u> 20 (15)	
2	Phe 9.3 (4)	Met 0.8 (13)	<u>Met</u> 1.5, <u>Gal</u> 20以上 (32)
3	Met 1.5, Gal 16 (14)	<u>Met</u> 2.0以上 (21)	
4	Met 1.2, Phe 4.0 (5)	<u>Met</u> 2.0, Phe 2 (12)	
5	Phe 2-4 (5)	Met 2.0以上, Gal 10 (16)	<u>Met</u> 4.0, <u>Gal</u> 20以上 (23)
6	Phe 高値 (5)	<u>Met</u> 1.8, Gal 5.1 (17)	
7	Phe 2-4 <u>Gal</u> 20以上	<u>Phe</u> 4.0, <u>Met</u> 3.0以上	
8	<u>Phe</u> , <u>Met</u> 高値	記載無し	
9	Gal 4.19 (6)	<u>Gal</u> 40.9, <u>Met</u> 4.5 (23)	
10	Met, Gal 高値 (6)	<u>Met</u> , <u>Gal</u> 高値 (15)	
11	Gal 20以上 (25)	<u>Gal</u> 20以上 (29)	
12	Gal 40.6 (5)	<u>Gal</u> 高値 (22)	
13	Gal 8.0, Phe 4.0 (8)	<u>Gal</u> 8.0, <u>Met</u> 2.0 (13)	
14	Phe 4 (5)	正常	<u>Met</u> 2.0 (20)
15	Gal 6.7, Met 1.02 (12)	Gal 1.2, Met 1.05 (24)	<u>Gal</u> 70.5, <u>Met</u> 1.33 (34)
16	TSH 16 (5)	TSH 4, Gal 10 (21)	<u>Gal</u> 14 (30)
17	<u>Phe</u> 高値 (6)	記載無し	

陽性基準及び単位は以下の通りである。

フェニルアラニン (Phe)	4mg/dl以上
メチオニン (Met)	2mg/dl以上
ガラクトース (Gal)	8mg/dl以上
TSH	15mU/ml以上

ここに示す基準は一応の目安であり、また検査法も施設により異なるので要精検基準は各施設で多少異なっている。表中に下線で示したものが最終的に精密検査依頼となった項目である。

表2：血液生化学的検査結果

	Mean SD (range)	Normal range
T. Bil (mg/dl)	6.39±2.9 (n=17; 2.9-10.6)	0.2-1.2
D. Bil (mg/dl)	2.92±1.5 (n=14; 1.4-5.9)	≤0.3
γGTP (IU/l)	260±119 (n=15; 90-469)	8-57
AST (IU/l)	91±113 (n=17; 30-516)	12-30
ALT (IU/l)	44±41 (n=17; 11-193)	8-35
TBA (nmol/ml)	274±143 (n=13; 71.6-419.3)	0.7-12.7
TP (g/dl)	4.7±0.52 (n=14; 4.0-6.1)	5.1-6.8
HPT (%)	37.7±20.9 (n=10; <10-82)	>70
NH3 (μg/dl)	114±39 (n=13; 60-200)	≤85

表3：アミノ酸分析の結果 (n=14, 単位：mg/dl)

Amino acid	Mean ± SD (range)	normal range
Threonine	9.77 ± 3.6 (2.91-15.2)	0.78-1.82
Serine	3.35 ± 0.98 (1.74-4.91)	1.14-2.18
Citrulline	11.4 ± 7.1 (1.57-26.6)	0.09-0.65
Methionine	6.79 ± 3.3 (2.08-11.3)	0.20-0.48
Tyrosine	6.15 ± 3.9 (2.59-15.9)	0.62-1.70
Phenylalanene	2.14 ± 2.8 (0.67-11.7)	0.69-1.85
Lysine	6.69 ± 2.4 (3.22-11.9)	1.49-2.97
Arginine	5.21 ± 2.3 (2.57-7.94)	0.49-1.72

分担研究：マススクリーニングの効率的実施に関する研究

新生児マススクリーニングで発見される対象外疾患に関するアンケート調査  
ーガラクトース血症の対象外疾患と精密検査受診時の検査についてー

**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新生児において多くの対象外疾患が見いだされているが、現在までその診断のための標準的なプロトコールは作成されておらず、それぞれの主治医が種々の情報に基づいて診断のための検査を行っているのが現状である。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った新生児に対する精密検査標準プロトコールの作成を目的として、ガラクトース血症の対象外疾患と精密検査受診時の検査についてのアンケート調査を行った。高ガラクトース血症で精密検査となる新生児では、原因不明の一過性高ガラクトース血症が最も多いものの、多くの治療を必要とする対象外疾患患児が見いだされていた。また、精密検査受診時に行われている検査では、肝機能検査はほとんどすべての施設で実施されているものの、対象外疾患の診断に有用と考えられる、総胆汁酸測定、血中アミノ酸分析や腹部エコー検査を初診時から行っている施設は肝機能検査に比べて少なかった。今後、今回の調査結果をふまえて、高ガラクトース血症精密検査時の標準プロトコールを作成していく予定である。

**研究協力者**

伊藤道徳，松田純子，黒田泰弘

（徳島大学医学部小児科）

大浦敏博

（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野）

検査対象児に対する検査項目と実施時期についてのアンケート調査を行った。

**研究結果**

1) アンケート調査の回答率

アンケート調査を送付した106施設のうちアンケート調査に対して平成14年2月末までに回答のあったのは60施設であり、回答率は56.6%であった。

2) 対象外疾患の経験の有無と症例数（表1）

高ガラクトース血症の精密検査において対象外疾患の経験があるのは36施設（60%）であった。対象外疾患の最終診断名で最も多かったのは原因不明の一過性高ガラクトース血症で、次いでエピメラゼ欠損症の保因者が多かった。これらの症例は無治療で経過観察されていると考えられるが、治療が必要と考えられる肝内・肝外門脈シャントや胆道閉鎖症の症例も多く見いだされていた。

3) 検査項目と検査時期（表2, 3, 4）

検査項目と検査時期については39施設から回答が得られた。血中または濾紙血中のガラクトース値やGOT, GPTなどの肝機能検査は、ほとんどの施設で実施されていたが、肝内・肝外シャント症例で高値であると報告されている血中総胆汁酸値は、初診時に69.2%で検査されているにすぎず、また簡便でこれらの診断に有用である腹部エコー検査は33.3%の施設で初診時に実施されているにすぎなかった。さらに経過中を含めて総胆汁酸値の測定を行ってい

**研究目的**

新生児マススクリーニング検査において、その対象疾患以外の疾患患児が発見されている。特に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新生児において多くの対象外疾患が見いだされているが、現在までその診断のための標準的なプロトコールは作成されておらず、それぞれの主治医が種々の情報に基づいて診断のための検査を行っているのが現状である。対象外疾患を有する新生児を確実に診断し、治療を行うために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った新生児に対する精密検査標準プロトコールを作成することを目的として、本年度は現状分析のために、高ガラクトース血症の対象外疾患と精密検査受診時の検査についてのアンケート調査を行った。

**研究方法**

106の医療機関附属病院小児科の代謝異常症担当者に対して、新生児マススクリーニングにおける高ガラクトース血症精密検査での対象外疾患の経験の有無、対象外疾患の最終診断名および症例数、精密



ない施設が10.3%，腹部エコー検査を行っていない施設が12.8%あった。腹部エコー検査を実施していない施設では，肝内・肝外門脈シャントの診断に有用と考えられる他の画像診断検査も実施されていなかった。最近高ガラクトース血症精査児に報告されているSLC25A13遺伝子異常症の診断に有用と考えられる血中アンモニア値測定やアミノ酸分析を初診時に実施している施設は50%以下であった。

## 考察

今回のアンケート調査で，新生児マススクリーニング検査で高ガラクトース血症精密検査対象児において対象外疾患が非常に多いことが明らかとなった。また，これら対象外疾患としては，原因不明の一過性高ガラクトース血症や対象疾患であるガラクトース血症I，II，III型の保因者などが多く見いだされていたが，早期診断・治療が必要と考えられる肝内・肝外門脈シャントや胆道閉鎖症の症例も多く見いだされており，これらの症例を早期に確実に診断・治療するためには適切な標準診断プロトコールを作成する必要がある。また，検査項目としては，日常診療で良く検査されているGOT，GPTなどの肝機能検査はほとんどの施設で検査されているものの，対象外疾患の診断に有用と考えられている総胆汁酸値，血中アンモニア値の測定，血中アミノ酸分析や腹部

エコー検査などを初診時から実施している施設は，肝機能検査などに比して少なく，また経過中も含めて実施していない施設も多かった。これら実施していない施設では，これらの対象外疾患を誤って原因不明の一過性高ガラクトース血症などと診断している可能性もあり，このことも標準診断プロトコールの必要性を示唆している。

高ガラクトース血症マススクリーニングの対象外疾患として頻度の高いガラクトース血症I，II，III型の保因者の診断には，酵素活性の測定が必要であるが，酵素活性の測定は多くの施設で測定を実施している他の施設に依頼して経過中に行われている。これは，酵素活性の測定を行っている施設が少ないためと考えられるが，保護者の不安を早く取り除くためにも早期に酵素活性の測定を行って診断を確定することも重要である。このためには，各地区で少なくとも1施設においてガラクトース代謝関連酵素活性の測定を行えるようにして，高ガラクトース血症精密検査児の初診時から，酵素活性測定が行える体制を作っていくことも必要と考えられる。

今後，表5にあるような意見もふまえて今回のアンケート調査結果に基づいた新生児高ガラクトース血症標準診断プロトコールを作成して行く予定である。

表1：高ガラクトース血症の対象外疾患最終診断名と症例数

1) 原因不明の一過性高ガラクトース血症	415名	+ $\alpha$ *1
2) エピメラーゼ欠損症保因者	177名	+ $\alpha$
3) トランスフェラーゼ欠損症保因者	61名	+ $\alpha$
4) 肝外門脈シャント	27名	
5) 一過性高胆汁酸血症（静脈管閉鎖遅延）	21名	+ $\alpha$
6) SLC25A13異常症（成人発症II型高シトルリン血症）	19名	
7) 肝内門脈シャント	17名	
8) 新生児（乳児）肝炎	15名	+ $\alpha$
9) 原因不明の持続性高ガラクトース血症	15名	
10) 胆道閉鎖症	7名	
11) キナーゼ欠損症保因者	3名	+ $\alpha$
12) Fanconi-Bickel症候群	3名	
13) その他		
i) 原因不明の持続性高胆汁酸血症	2名	
ii) 精査経過観察中	2名	
iii) 新生児ヘモクロマトーシス	1名	
iv) 持続性高メチオニン血症	1名	
v) ダウン症候群，ECD	1名	
vi) 肝内多発性血管腫	1名	

\*1：最終診断名の症例数の記載がないものに関しては+  $\alpha$ とした。

表2：検査項目と検査時期

	初診時から	経過中に	検査していない
血中または濾紙血中ガラクトース値	97.4%	2.6%	0.0%
血中または濾紙血中 ガラクトース-1-リン酸値	64.1%	23.1%	12.8%
血中または濾紙血中 UDPガラクトース値	23.1%	28.2%	48.7%
尿クリニテスト	17.9%	15.4%	66.7%
尿糖検査	51.3%	33.3%	15.4%
ガラクトース代謝関連酵素活性	17.9%	66.7%	15.4%
GOT	92.3%	7.7%	0.0%
GPT	92.3%	7.7%	0.0%
LDH	89.7%	10.3%	0.0%
γ-GTP	84.6%	15.4%	0.0%
アルカリホスファターゼ	84.6%	15.4%	0.0%
総ビリルビン	92.3%	7.7%	0.0%
直接型ビリルビン	82.1%	15.4%	2.5%
総蛋白	82.1%	12.8%	5.1%
BUN	79.5%	15.4%	5.1%
クレアチニン	79.5%	15.4%	5.1%
総胆汁酸	69.2%	20.5%	10.3%
血中アンモニア	48.7%	46.2%	5.1%
α-フェトプロテイン	12.8%	59.0%	28.2%
ヘパプラスチン時間	17.9%	61.6%	7.7%
血清アミノ酸分析	33.3%	59.0%	7.7%
腹部エコー検査	33.3%	53.9%	12.8%
腹部CT検査	0.0%	76.9%	23.1%
腹部MRI検査	0.0%	64.1%	35.9%
腹部血管造影	0.0%	41.0%	59.0%

(回答の得られた60施設のうち、39施設から本アンケート項目に対しての回答が得られた。)

表3：その他初診時に行っている検査

尿中有機酸分析 (3)
尿中ガラクトール測定 (2)
尿中アミノ酸分析 (2)
PIVKA-II
血糖
血液ガス分析
乳酸
ケトン体
LAP

表4：その他経過中に行っている検査

眼科的検査 (4)
経直腸-門脈シンチ (シャント率の測定) (3)
ガラクトース負荷試験 (3)
肝生検 (2)
ガラクトースチャレンジテスト (2)
SLC25A13遺伝子解析 (2)
十二指腸液採取
肝生検
肝炎関連ウィルス学的検査
肝線維化マーカー
脂溶性ビタミン関連検査
MRCR

表5：その他の意見

- 
- 1) 腹部エコーは全例に行ったほうが良い。
  - 2) 対象外疾患の検出感度には地域差がかなり大きいように感じられる。これにはスクリーニング法の違いが関係している可能性は？
  - 3) 精査時にカットオフ値以下になっている症例についてどこまで精査すべきか。
  - 4) 対象外疾患では診断に至らず自然に軽快する例が多い。
  - 5) 代謝異常に興味のある医療機関以外では無症状であればガラクトースが高値でも放置されている可能性があるのでは。
  - 6) 対象外疾患に関して啓蒙する必要があるのでは。
  - 7) シヤント例は胆汁酸の上昇が大きい。
  - 8) 現在のシステムでは対象外疾患が見つかった場合、インフォームドコンセントの問題があるのでは。
  - 9) 酵素活性の測定を特定の施設に送ってできるようにならないか。
  - 10) 早く標準的なプロトコルを作成して欲しい。
  - 11) 鑑別診断のための統一したプロトコルが必要では。
-

分担研究：マススクリーニングの効率的実施に関する研究

新生児マススクリーニングで発見される対象外疾患に関する検討

—高ガラクトース血症で発見された持続性高胆汁酸血症患児におけるSLC25A13遺伝子変異の検討—

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新生児において多くの対象外疾患が見いだされているが、最近これらの対象外疾患の中にSLC25A13遺伝子異常が存在することが報告されている。SLC25A13遺伝子異常では、ガラクトース高値以外に、特異的アミノ酸の異常高値、血中総胆汁酸高値、肝機能異常が認められる。そこで、新生児マススクリーニング検査で高ガラクトース血症のため精密検査となり、持続性に高胆汁酸血症、軽度の肝機能障害を認める3症例において頻度の高い5種類のSLC25A13遺伝子異常の有無を検討した。これら3例では今回検討した遺伝子変異は認められず、他の原因による持続性高胆汁酸血症、軽度の肝機能障害である可能性が高いと考えられた。この3症例のうち1例は初診時の腹部エコー検査では見いだされなかった門脈の低形成が存在することが、その後のエコー検査で明らかとなり、これが新生児期高ガラクトース血症、持続性高胆汁酸血症、軽度の肝機能障害の原因であると考えられた。

研究協力者

黒田泰弘、松田純子、伊藤道徳、森一博、  
中川竜二（徳島大学医学部小児科）

研究目的

新生児マススクリーニング検査において、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、マススクリーニング対象外疾患が多く報告されているが、最近これらの対象外疾患の中にSLC25A13遺伝子異常が存在することが報告された。SLC25A13遺伝子異常では、ガラクトース高値以外に、特異的アミノ酸の異常高値、血中総胆汁酸高値、肝機能異常が認められている。そこで、高ガラクトース血症で精密検査となり、マススクリーニングの検査の他のアミノ酸異常は再採血、再々採血検査でも認められなかったものの、その後の経過観察で高胆汁酸血症および軽度の肝機能障害が持続性する3症例において、その原因検索のためにSLC25A13遺伝子異常の有無を検討した。

研究方法

対象は新生児マススクリーニング検査の初回採血、再採血、再々採血検査で高ガラクトース血症を認めたため精密検査となり、精密検査で高胆汁酸血症、軽度の肝機能障害を認めた3症例である。この3症例とも初診時の腹部エコー検査では明らかな異常は認めず、高胆汁酸血症、軽度の肝機能障害が持続するためガラクトース除去食事療法を行い、経過中に普通食に変更したところ高ガラクトース血症、高胆汁

酸血症、肝機能異常が悪化したため、ガラクトース除去食事療法を継続している。

今回は、Kobayashiらの方法<sup>1)</sup>にしたがって、頻度の高い5種類のSLC25A13遺伝子変異（851del4、IVS11+1G>A、11638ins23、S225X、IVS13+1G>A）の有無について検討した。

研究結果

今回対象とした3症例においては、検討した5種類の遺伝子変異は認められなかった（図1）。

考案

新生児マススクリーニングにおいて高ガラクトース血症で精密検査となる症例では、マススクリーニングの対象疾患であるガラクトース血症I型、II型、III型よりもマススクリーニング対象外疾患の方が頻度が高い。最近、高ガラクトース血症の対象外疾患の一つとしてSLC25A13遺伝子異常症が報告されている。これまで我々は、新生児マススクリーニング検査で高ガラクトース血症のために精密検査となり、高胆汁酸血症と軽度の肝機能異常が持続し、これらの所見がガラクトース摂取により悪化する3症例を経過観察しているが、その原因は不明であった。この3症例は、SLC25A13遺伝子異常症で多く認められるマススクリーニング検査でのアミノ酸異常が存在しなかったため、初診時からしばらくの間はアミノ酸分析を行っていなかった。SLC25A13遺伝子異常症が新生児高ガラクトース血症の原因の一つであ