

投与量との単回帰分析を行った。

## 研究結果

26施設より回答を得た。除外する症例として、出生体重2500g以下の低出生体重児、重篤な合併症を有する児、および非古典型CAHで治療が行われていない症例と規定した。合計157症例となり、男75例・女82例、年齢は、生後1ヶ月から19歳11ヶ月まで分布していた。初期治療の詳細を知り得たのは137症例で、内訳は、L群92例、M群45例であった。

### 1. 身長SDS

全症例の最終観察時の平均身長SDS (n=154) は、 $-0.80 \pm 1.12$  SDであった。最終身長に到達した症例は11例で全員女性であり、最終身長の平均は  $151.3 \pm 4.08$  cm [ $-1.28$ SD]、分布範囲は145.0~157.4 cmであった。

年齢別の身長SDSの推移を図1に示す。生後まもなくより身長SDSは低下に向かい、生後9ヶ月時の $-1.25 \pm 1.15$ を最低値とし、以後緩やかに増加した。男女別に検討すると、生後6ヶ月および9ヶ月時において有意に男児の方が低身長であった。

初期治療別 (L群 v.s. M群) に比較すると、生後3ヶ月から12ヶ月まで、L群の方が有意に低身長であった (図2)。

生後1年間の平均HC投与量は、いずれの年齢での身長SDSとも有意な相関関係を示さなかった。

### 2. 肥満度

肥満度の年齢別分布を図3に示す。肥満度の高い症例は、学童期から散見され、6歳以上の全93症例のうち、肥満度20%以上のものは22例 (23.7%)、15%以上とすると30例 (32.3%) が相当した。初期治療別の検討では、L群とM群で、最終観察時の肥満度に有意差を認めなかった。また、生後1年間の平均HC投与量と、最終観察時の肥満度にも、有意な相関関係は認めなかった。

## 考察

1999年に改訂された、“新生児マスキリーニングで発見された先天性副腎過形成症の治療指針”<sup>6)</sup>によると、HCの初期大量投与が推奨されており、具体的には、HC  $100 \sim 200$  mg/m<sup>2</sup>/日で開始し、5~7日毎に漸減し、3~4週後に維持量とするとされている。また、乳児期の維持量の目安として、HC  $20 \sim 40$  mg/m<sup>2</sup>/日が示されている。初期大量投与は、肥大した副腎を早期に抑制し、以後の維持治療を容易にするという利点を持つ。しかし、強力な副腎抑制は、肥満や低身長を招くため<sup>7)</sup>、最近の成書や文献には、初期大量療法の記載がないことも多い。2002年に発表された、Joint LWPES/ESPE CAH Working Groupのconsensus statement<sup>8)</sup>では、HC  $25$  mg/m<sup>2</sup>/日を要する場合もあるが、通常は $10 \sim 15$  mg/m<sup>2</sup>/日で治療するとなっている。これに比較すると、前述の“指針”に記載されている初期大量投与は非常に高用量で

あるし、乳児期の維持量に関しても多めに設定されている。

今回の検討では、最終身長に達している症例数は少なかったが、最終身長平均SDSが $-1.28$ と、これまでの諸外国の報告<sup>2)</sup>に比肩しうる成績であった。しかし、CAH患児の身長予後をさらに改善するには、図1に認めるように、生後1年間の成長率の悪化に対する対応が必要と思われる。

図2では、初期大量投与のL群に、明らかな身長抑制効果を認めた。しかし今回はコントロール研究ではないので、L群の方に重症例が多かった可能性があることや、初期大量投与のプロトコールも施設間でさまざまであることなど、解析手法自体に問題を内包している。また、施設により、初期治療法の選択に一定の傾向があるため、そのことが結果にバイアスを与えている可能性もある。可能であれば、比較対照研究を行ったうえでの検討が望まれる。しかし、特に生後6ヶ月までのL群の成長抑制は著明であり、初期大量投与が、その後の成長に悪影響を与えている可能性は高いものと思われる。HCの維持投与量については、今回は、身長SDSとの有意な関連を見いだせなかった。しかし、データは示さなかったが、多くの施設での維持投与量は、“指針”よりも少ない投与量となっていた。文献では、HC  $25$  mg/m<sup>2</sup>/日では、 $15$  mg/m<sup>2</sup>/日に比し成長率が抑制されることが示されている<sup>9)</sup>。以上のことより、初期治療と乳児期の維持治療量について、“指針”に改善の余地があるものと思われた。

CAH患児における肥満の合併率は、潜在的な肥満とされる肥満度15%以上とすると、6歳以上の児の約1/3にも達していた。5歳時で、既にBMIが高値を示すことが、海外の文献でも報告されている<sup>5)</sup>。今回は、最終観察時の肥満度と、初期治療および乳児期のHC投与量との関連を検討したが、有意な相関関係を見いだせなかった。上述の文献では、5歳から10歳にかけてBMIが増加し続けるとしている。したがって、肥満を発生させる要因として、生後早期の治療内容ではなく、長期の治療内容がより重要である可能性があり、今後の更なる検討が必要と思われた。

全国調査にご協力いただいたすべての先生方に深謝いたします。

## 文献

- 1) 諏訪城三他：日児誌、1997；101：1149.
- 2) Euguster, EA. et al. : J Pediatr. 2001；138：26.
- 3) Balsamo, A. et al. J Clin Endocrinol Metab. 2003；88：5680.
- 4) Yu, ACM. et al. : Acta Paediatr. 1995；84：899.
- 5) Cornean, RE. et al. : Arch Dis Child. 1998；78：261.
- 6) 楠田聡他：日児誌、1999；103：698.

7) Stikkelbroeck, NMML. et al. : J Clin Endocrinol Metab. 2003 ; 88 : 3525.  
 8) Joint LWPES/ESPE CAH Working Group : J Clin

Endocrinol Metab. 2002 ; 87 : 4048.  
 9) Silva, IN. et al. Arch Dis Child. 1997 ; 77 : 214.

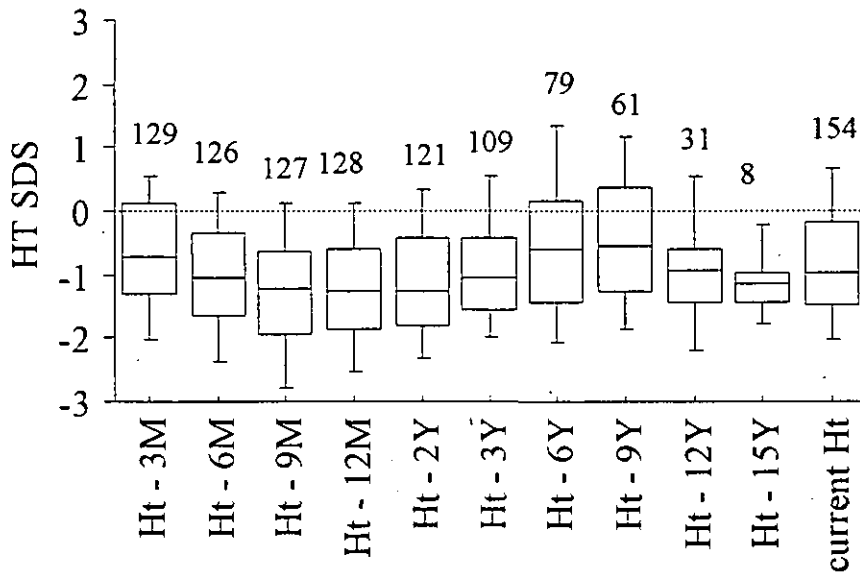


図1 : 年齢別の、平均身長SDSの推移。箱上の数字は症例数を示す。  
 箱の上辺は75、中央線は50、下辺は25パーセンタイルを示す。  
 箱の上下に伸びるラインは、90および10パーセンタイルを示す。

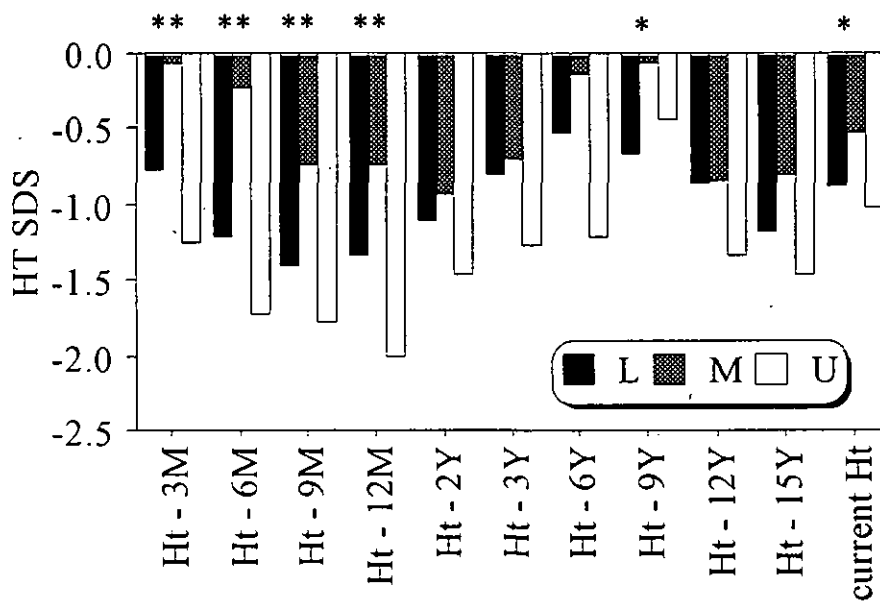


図2 : 初期治療別に見た、年齢別の平均身長SDS。L ; 初期大量投与群、  
 M ; 維持量で開始した群、U ; 不明。  
 \*\* p<0.01 (L v.s. M)、\* p<0.1 (L v.s. M)

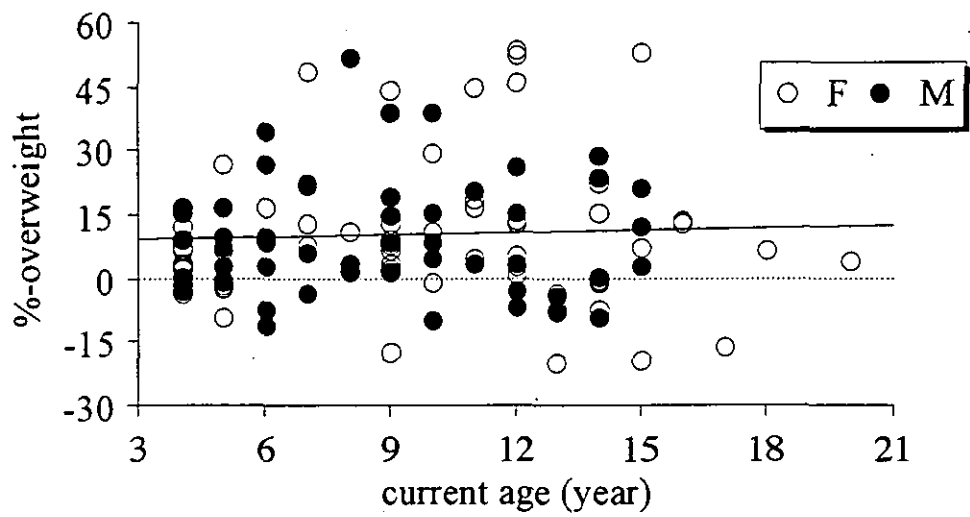


図3： 年齢別の肥満度の分布。

# 平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)研究報告書

分担研究：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神経合併症に関する研究 (2)  
 一年長例の頭部MRIについて

## 研究要旨

中枢神経に及ぼす高Phe血症の影響を明らかにする目的で、PKUの頭部MRIを検討した。即ち、生後1か月以内に治療を開始した5～24歳の患者15例 (PKU12、HPA3) に施行したMRIを用い、T2強調画像およびFLAIR法における大脳白質の異常信号と血中Phe濃度とを比較した。MRIの異常と通年平均血中Phe値には正の相関を認め、検査施行までの通年平均血中Phe値が7mg/dL未満であった7例ではMRIに異常を認めなかった。一方、血中Phe値が8mg/dL以上の例では側脳室周囲、頭頂、後頭葉の異常信号、更には前頭葉に及ぶ異常を認めたが、これらは放射線学的には軽微な変化と判定された。しかし、24歳で血中平均Phe値が15mg/dLを越えた1例では明らかな高信号を認めた。全例で知的障害や脳波異常は認められず、頭部MRI異常の臨床的意義は未だ不明であるが、MRIを正常に保つためには血中Phe濃度を長期間低く保つことが必要である。

## 研究協力者

大和田 操 (駿河台日本大学病院小児科)  
 中林 啓記 (駿河台日本大学病院小児科)  
 山崎 弘貴 (駿河台日本大学病院小児科)

## 研究目的

新生児マス・スクリーニング (以下MS) によって早期発見されたフェニルケトン尿症 (phenylketonuria, PKU) の神経学的な発達の評価を行う際に、頭部MRIがその指標となり得るかを検討する目的で以下の検討を行った。

## 研究対象

MSで発見され生後1か月以内にフェニルアラニン (Phe) 摂取制限食治療を開始した15例を対象とした。男女比は7:8で、古典的PKU12例、non-PKU hyperphenylalaninemia (HPA) 3例である。2002年現在の年齢は5～24歳に分布しており、神経症状を呈した例はなく、IQスコアは正常域にあり、脳波検査で突発性異常波を認める例はなかった。

## 研究方法

1. 患児の追跡：就学前は月1回、小学生は1～2か月に1回、中学生以上は休暇ごとに来院してもらい身体計測、一般的な血液検査を行った。血中Phe測定は、来院時に加えて近医での採血依頼、あるいは自己採血を行った濾紙血を検査センターに郵送してもらい、原則として月1回行った。
2. 頭部MRI検査とその評価  
 1996～2002年の間に各例に1～5回施行した頭部MRIを用い、T2強調画像およびFLAIR法における変化を表1の評価基準を用いて検討した。

表1. 頭部の評価方法MRI

— 大脳白質のT2強調画像およびFLAIR法による判定基準 —

スコア 0	側脳室後角周囲、頭頂葉深部白質に軽度の信号異常を認める (正常範囲と評価する)。
スコア 1	側脳室周囲、頭頂、後頭葉の深部白質に高信号を、前頭葉深部白質に軽度の高信号を認める (ボーダーラインと評価する)。
スコア 2	前頭葉に及ぶ高信号の増強 (軽度の異常と判定する)。
スコア 3	皮質下白質までに拡がる広汎な高信号を認める (明らかな異常信号と判定される)。

## 研究結果

15例の2003年現在の年齢、治療開始後から現在に至る間の通年平均血中Phe濃度、IQ並びにMRIスコアを表2に示す。各症例の2003年現在の年齢と通年平均血中Phe濃度は図1のようであり、3例を除く12例が各年齢における血中Phe維持範囲に存在した。

表2. 頭部検査を施行したMRIPKU 15例の概略

No	年齢 (性別)	通年平均血中 Phe値 (mg/dL)	IQスコア (測定年齢)	MRIスコア
1	24 (M)	10.1	110 (5Y)	2
2	24 (M)	15.3	ND	3
3	20 (M)	8.0	125 (5Y)	2
4	19 (M)	9.0	117 (5Y)	2
5	18 (F)	4.8	180 (6Y)	0
6	17 (F)	6.2	127 (5Y)	0
7	17 (F)	6.1	110 (6Y)	0
8	16 (M)	3.3	166 (6Y)	0
9	16 (F)	5.9	105 (6Y)	1
10	16 (F)	16.6	100 (9Y)	2
11	13 (F)	8.5	100 (3Y)	2
12	13 (M)	3.4	110 (5Y)	0
13	11 (F)	3.0	129 (5Y)	0
14	7 (F)	13.2	90 (6Y)	1
15	5 (M)	5.5	94+ $\alpha$ (5Y)	0

15例のMRIスコアと通年血中Phe濃度は図2のようであり、両者には正の相関 ( $r=0.78$ ) を認めた。しかし、明らかな異常信号と評価されるスコア3を示したのは、24歳男子で通年Phe濃度が15.3mg/dLを示した1例のみであった。

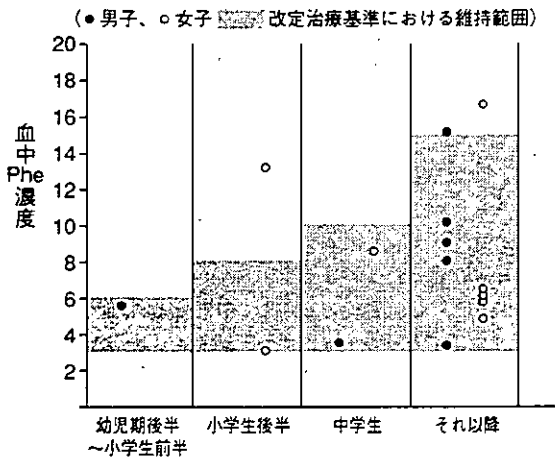


図1. 頭部MRI検査を行ったPKU, HPA 15例における通年平均血中phe濃度

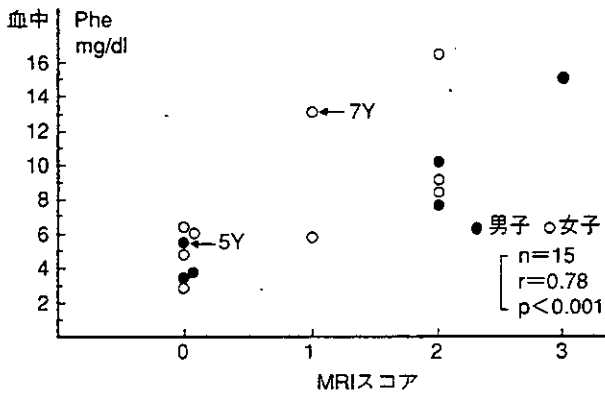


図2. 通年平均血中Phe濃度とMRIスコア

## 考察および結論

PKUにおける頭部MRIの異常については、1990年代の初期に欧米からの報告があり、PKUのコントロール状況とMRIとの関連などが議論されている。しかし、PKUにおける認知機能に頭部MRIの変化がどのように関わっているかなどについては不明な点も多い。そこで、今回、年長例を中心に頭部MRIと血中Phe濃度、脳波、IQなどとの関連を検討した。対象15例の中で明らかな脳波異常やIQ低下を示した例はないが、血中Phe濃度は患児の年齢、保護者および患者本人の考え方によって差がみられる。今回の検討の結果、治療開始時期から現在に至る通年平均血中Phe濃度とMRIスコアとは正の相関が認められることが明らかにされた。

しかし、今回得られた画像の評価を複数の放射線専門医に依頼した結果、その判定にはかなりの個人差を認めた。表1に示した判定基準の中で、放射線学的に明らかな異常信号と評価されるのはスコア3の段階であるが、それを示したのは1例のみであった。それでも、通年平均血中Phe濃度の平均が7mg/dL未満の例のスコアは0であることから、頭部MRIを正常に保つためには血中Pheの厳しい管理が必要であることが示された。

PKU患者における頭部MRIの異常の臨床的な意義については、今後更なる検討が必要である。

## 文献

- 1) 北川照男ほか：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）治療指針の改定について、日児誌99：1589, 1995
- 2) 大和田 操ほか：フェニルケトン尿症および良性高フェニルアラニン血症の治療に関する研究。小児科93：867-875, 1992
- 3) M A Cleary, J H Walter, J E Wraith, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in phenylketonuria. Lancet. 1994；344：87-90.
- 4) J. Weglage, U. Bick, G. Schuierer, et al. Progression of the Cerebral White Matter Abnormalities in Early Treated Patients with Phenylketonuria During Adolescence. Neuropediatrics, 1997；28：239-240.

分担研究：マスキリーニングの効率的実施及び開発に関する研究

新生児マス・スクリーニングで発見された先天性代謝異常症に対する思春期以後のアンケート調査

研究要旨

わが国で新生児マス・スクリーニングが発足して既に四半世紀が過ぎ、これまでにスクリーニングを受検した新生児は 3 千万人を超えている。発見された症例は健全育成されて思春期に達している症例、あるいは成人に達して既に就職している症例も増加してきた。そこで、今回 10 歳以上の症例を対象に主治医宛にアンケート調査を行ったが、回収率は不十分であり、今後時間をかけて回収率を上げていく必要があると考えられた。フェニルケトン尿症は回答のあった症例はいずれも健全育成されており、学業成績も十分なレベルに達していた。しかし、10 歳を過ぎて医療機関に受診しなくなる症例も増加していた。今後いかにしてこれらの症例をフォローしていくかについては、大きな課題として検討していかなければならないと考えられた。

研究協力者

青木菊麿（女子栄養大学）

大和田操（日本大学医学部駿河台病院）

共同研究者

木下和子（母子愛育会）

ガラクトース血症）であるが、ガラクトース血症は発見数があまりにも多すぎ、しかも大部分が一過性であり、また本来のガラクトースの代謝異常症であるガラクトース血症 I、II 型は発見数が少なく、また III 型は治療を必要としない疾患であるので、今回は調査対象から除外した。

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健全育成が求められており、スクリーニング発足時に発見された症例は 27 歳に達している。その他多数の症例が既に思春期に達しており、あるいは成人期を迎えている。これらの症例がどのように経過しているかを確認するために追跡調査を行うことを目的とする。

資料に示すようなアンケート調査用紙を主治医宛に送付し、1977 年から 1993 年までの間に新生児マス・スクリーニングで発見された症例に 2003 年 10 月に調査用紙を発送し、回収した。発送数はフェニルケトン尿症 301 例、メープルシロップ尿症 41 例、ホモシスチン尿症 35 例である。

研究方法

これまでの調査で明らかとなった症例の主治医宛に資料に示すような内容のアンケート調査を実施した。調査対象は新生児マス・スクリーニングで発見された先天性代謝異常症 4 疾患（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、

研究結果

1. 回収率

フェニルケトン尿症は高フェニルアラニン血症も含めて 301 症例に発送し、132 例の回答を得た。回答率は 44%であった。メープルシロップ尿症は 34%、ホモシスチン尿症は 43%であった。フェニルケトン尿症では、最近来院しておらず、カルテ

が存在しないという回答が 15 症例であった。他に転院して詳細が不明であるという回答もあった。また、以前に担当していた医師が交代している場合に、診療内容が十分に把握されていない場合もあった。従ってスクリーニングで発見された症例の半数近くは医療機関に受診していないものと想像された。

## 2. 就学及び就職状況

フェニルケトン尿症（高フェニルアラニン血症を含む）では回答のあった 187 例中、小学校 27、中学校 20、高等学校 22、専門学校 6、大学 11、就職 20 の割合であった。通常学級への所属が 79 であり、1 例が障害児学級という回答であった。学校の成績については、回答のあった 85 例中、普通という回答が 23、できるという回答が 23、もう少しが 9 であった。

メープルシロップ尿症では、回答のあった 14 例中養護学級 6、通常学級 4 であり、就職が 4 となっているが、就職の内容は授産施設、福祉作業所である。前回の調査では 1991 年度までに発見された 36 例中 7 例の死亡が報告されているので、メープルシロップ尿症は特に古典型ではスクリーニングによる早期発見の効果がきわめて不十分なことが理解された。

ホモシスチン尿症は 15 例の報告があり、そのうち大部分の 11 例が通常学級で学んでおり、障害児学級は 1 例であった。大学進学が 1 例であり、就職 4 例であった。前回の調査では 1991 年までに 3 例の死亡が確認されているが、メープルシロップ尿症と比較するとスクリーニングでの早期発見による治療効果は高いことが明らかであった。

## 3. 自身の病気に対する理解度

フェニルケトン尿症での回答内容をみる

と、75%は病気について、また治療の必要性も十分に理解している、という結果であった。16%はよく理解ができておらず、全く理解できていないという回答が 2.7%、その他が 6.3%であった。

## 4. 食事療法の内容

フェニルケトン尿症での回答では、食事療法は順調であるが 57 例 (57%)、不十分であるが 49 例 (38.3%)、中止が 22 例 (17.2%)であった。治療乳の他に低蛋白質食品は 58 例が使用していると回答されていたが、全体の 132 例中のおよそ半数であった。

## 5. 診療体制

回答のあった 126 例では大部分の 106 例については医師と栄養士で対応しているが、医師のみでの診療は 20 例であった。医療機関別では、109 例が大学付属病院で、38 例が一般総合病院で、7 例が個人病院で治療されていた。大学付属病院によっては、1 施設での症例数が一例から二十数例までの差があり、10 例以上のフェニルケトン尿症を管理している施設は 3 カ所であった。

## 考察

今回のアンケート調査に対する回答率は 43%であり、特にフェニルケトン尿症ではかなりの症例が治療を中断して医療機関から離れていることが想像された。フェニルケトン尿症は乳幼児期に正しく治療されていると全く無症状であり、面倒な食事治療を回避する傾向が存在すると考えられる。いかに食事治療が必要であることを家族に認識してもらうことが、治療する医師としての重要な使命と考えられる。大学病院で治療を受ける症例が多いが、数カ所の病院に集中する傾向があるように思われる。症例

の多い施設では思春期を過ぎても何らかの形で治療が継続されている、あるいは医師の相談を受けているということが伺われるような印象であった。さらに医師以外に、栄養士による十分な栄養指導が不可欠であり、また患者家族同士の交流も重要であると考えられる。例えば「フェニルケトン尿症親の会」のような活動は、長期に及ぶ食事治療には不可欠な存在であろうと思われる。思春期を過ぎれば年1回の受診でも十分であり、さらに自己採血による血中フェニルアラニンの測定も可能であり、電話による指導も効果があると考えられる。医師、栄養士、看護師を含めてのチーム医療が必要であり、1人の医師のみの対応である場合には、その医師の退職などにより医療機関との関係が途絶えてしまうことになり、治療が中断される結果になるものと想像される。

フェニルケトン尿症に関しては、回答された症例についての治療効果はすばらしいものであり、就学状況は全員通常学級で進学し、学校の成績はおよそ90%が「できる」、「普通」という回答であった。但し、1例はフェニルケトン尿症以外の原因により障害児学級に所属していた。専門学校、大学に17例が進学しており、就職が20例であり、家庭の主婦が1例、外国への留学が1例であったが、思春期を過ぎたフェニルケトン尿症にはこれから社会人になって大いに活躍していく症例が増えてくると思われる。また、両親から離れて進学のために1人で生活しているケースが5例、外国への留学が1人、結婚の予定が2例存在していた。

高フェニルアラニン血症はフェニルケトン尿症と比較すると食事治療を必要としない場合も多く、予後は非常に良好であるが、132例中27例が高フェニルアラニン血症であり、良好に管理されていた。

一方、メーブルシロップ尿症は、表1に示すように、スクリーニングで発見されても予後不良の症例が多いことは以前から指摘されている。今回の調査には含まれていないが、メーブルシロップ尿症の急性増悪により2002年度までに7例死亡している。病型別には古典型が予後不良とされているが、今回の調査では必ずしもそうではない。スクリーニングで発見されたときの早期の対応などがさらに検討されるべきであろう。

ホモシスチン尿症に関しては死亡は2002年度までに3例であり、メーブルシロップ尿症よりは少ない。今回の集計結果でも合併症は15例中5例(33%)であり、大部分は通常学級に就学している。大学進学が1例、就職が4例であった。本症の特徴的合併症とされている水晶体脱臼は2例であった。

#### 結論

今回の調査では回収率は予想以上に低かったが、回答された内容によると、特にフェニルケトン尿症は正しく食事管理がなされていれば十分に健全育成されていることが明らかであった。メーブルシロップ尿症では早期発見の効果が多少不十分な点がみられたが、ホモシスチン尿症は良好な結果であったと考えられる。

いずれにしても回収率が不十分であるので、今後時間をかけて調査を続けていく必要があると考えられる。

#### 文献

- 1)青木菊麿他：特殊ミルク情報、2002；38号：24.
- 2)青木菊麿他：特殊ミルク情報、2001；37号：29

表1 マーブルシロップ尿症の集計結果

年齢	性別	身長(cm)	体重(kg)	病型	知能指数	合併症	通学状況他
10歳2ヶ月	女	139	30			なし	通常学級
15歳1ヶ月	男	122	23	古典型	測定不能	知的障害、低身長	養護学級
16歳2ヶ月	男			古典型			
16歳9ヶ月	女	150	52	古典型		てんかん、知的障害	通常学級
17歳0ヶ月	女			間欠型	正常	痙性麻痺	養護学級
17歳1ヶ月	女	152.8	53.6	間欠型		なし	通常学級
18歳6ヶ月	男	161.6	46.5	古典型	30	てんかん、知的障害	養護学級
19歳4ヶ月	男	172.1	62	古典型		なし	通常学級
20歳5ヶ月	女	148.4	40.2	中間型	73	知的障害	養護学級
20歳8ヶ月	女	141.6	37	古典型	70	てんかん、精神遅滞	養護学級、就職
20歳9ヶ月	女	149	46.4	中間型		精神遅滞	授産施設に就職
22歳1ヶ月	女	154.5	48	古典型	47	てんかん、精神遅滞	養護学級、福祉作業所
25歳4ヶ月	女	149.5	57.5	古典型	42	知的障害	通学せず、就職
25歳8ヶ月	女	146.5	41.8	中間型	117	なし	結婚

表2 ホモシスチン尿症の集計結果

年齢	性別	身長(cm)	体重(kg)	病型	知能指数	合併症	就学状況他
10歳8ヶ月	男	93	14.8				
11歳4ヶ月	男	144.7	32.6	その他		なし	通常学級
11歳5ヶ月	女	143.7	36.6	B6非依存型			通常学級
11歳5ヶ月	女	150.3	35	B6非依存型	31	知的障害	障害児学級
11歳8ヶ月	男	138.3	31	B6非依存型		なし	通常学級
12歳	男	145.2	39.4	B6非依存型	112	なし	通常学級
16歳	女	165.4	68.7	B6非依存型		水晶体亜脱臼	
16歳8ヶ月	女			B6非依存型		なし	通常学級
18歳3ヶ月	女	169.7	68.3	B6非依存型		軽度言語発達遅滞	通常学級(高3)
20歳3ヶ月	女	161	57	B6依存型		てんかん	就職(2年目)
20歳6ヶ月	男	186.2	56	B6非依存型		なし	通常学級
21歳	女	169	57	B6非依存型		なし	通常学級、就職
21歳9ヶ月	女	150.4	52.7	B6非依存型	66	両側水晶体脱臼	調理師、就職
22歳	男	187	76	B6非依存型		なし	通常学級、大学
22歳	男	178.6	56	B6非依存型		なし	通常学級、就職

新生児マス・スクリーニングで発見されたフェニルケトン尿症

――思春期以後のアンケート調査のお願い――

(フェニルケトン尿症、高フェニルアラニン血症)

最新の状況を主治医のお立場でお答え下さい。

各問の当てはまる番号を○でかこむか、または、数字を( ) 内に書いてください。「その他」に当てはまる場合には、( ) 内に具体的な内容をご記入ください

問1 性別、年齢、身体計測値について

1 男 2 女 御記入日現在の年齢 歳 ヶ月  
身長 cm、 体重 kg、 測定年月日： 年 月 日)

問2 同居者(当てはまる番号をいくつでも選んでください)

1 父 4 祖母 7 姉( 名)  
2 母 5 兄( 名) 8 妹( 名)  
3 祖父 6 弟( 名) 9 その他( 名)

問3 兄弟姉妹で同じ病気の人がいれば、ご記入下さい

1 いない 2 いる

2の場合 兄( )名、弟( )名、姉( )名、妹( )名

問4 食事治療について(該当項目の全てに○をつけてください。)

1 食事治療は順調である 2 食事治療は不十分である  
3 食事治療は中止している 4 食事治療は再開しようと考えている  
5 特殊ミルクを使用している(使用量は毎日およそ g)  
6 特殊ミルクは使用していない 7 低蛋白質食品を使用している  
8 低蛋白質食品を使用していない  
9 その他

問5 家庭で患児の食事の用意をするのはどなたですか。

1 父 3 祖母 5 兄 7 患児本人  
2 母 4 祖父 6 姉 8 その他( )

問6 日常の食事の状況について、お尋ねします。

朝食は毎日食べますか、1つ選んでください。

1 毎日 4 週1回  
2 週4～5回 5 通学途中で食べる  
3 週2～3回 6 朝食はとらない  
7 その他

問7 学校給食の状況について

1 給食は何でも食べてしまう 2 食べられるものを選んで食べる  
3 給食については担任の先生または学校の栄養士が注意してくれる  
4 給食は食べないで弁当を持参している  
5 学校でも特殊ミルクを飲んでいる

- 6 その他学校給食について問題点があればご記入下さい
- 問8 現在通学している場合、以下のご記入をお願いいたします。
- |        |    |        |    |      |
|--------|----|--------|----|------|
| 1 小学校  | 年生 | 4 大学   | 年生 | 7 国立 |
| 2 中学校  | 年生 | 5 専門学校 | 年生 | 8 公立 |
| 3 高等学校 | 年生 | 6 その他  |    | 9 私立 |
- 10 自宅から通学している      11 一人住まいをして通学している
- 問9 就学状況についてご記入下さい
- |        |         |        |        |
|--------|---------|--------|--------|
| 1 通常学級 | 2 障害児学級 | 3 養護学級 | 4 訪問学級 |
|--------|---------|--------|--------|
- 5 その他の通学状況 ( )
- 問10 学校・大学での生活状況は
- |            |          |
|------------|----------|
| 1. 特に問題はない | 2. 問題がある |
|------------|----------|
- 問題点があればご記入下さい。
- 問11 友達について
- |         |        |          |
|---------|--------|----------|
| 1. 大勢いる | 2. 少ない | 3. 殆どいない |
|---------|--------|----------|
- 問12 これまで転校したことは
- |      |             |
|------|-------------|
| 1 ない | 2 ある (理由: ) |
|------|-------------|
- 問13 現在の学校の成績評価はどうか
- |        |        |       |         |       |   |
|--------|--------|-------|---------|-------|---|
| 3段階評価で | 1. できる | 2. 普通 | 3. もう少し |       |   |
| 5段階評価で | 1----  | 2---- | 3----   | 4---- | 5 |
- 問14 学校での授業内容について
- |           |            |
|-----------|------------|
| 好きな科目 ( ) | 嫌いな科目 ( )  |
| 得意な科目 ( ) | 不得意な科目 ( ) |
- 問15 もし調べてあれば、最終測定時のIQスコアおよび測定方法をご記入下さい
- |                        |            |
|------------------------|------------|
| 1. IQ値 ( )             | 2. 測定法 ( ) |
| 3. 測定時の年齢 ( 歳      ヶ月) |            |
- 問16 就職している場合、就職状況についてご記入下さい。
- |                 |                      |
|-----------------|----------------------|
| 1. 就職している ( 年目) | 2. 自宅から通勤している        |
| 3. 一人住まいをしている   | 4. 就職は安定している         |
| 5. 職をたびたび変更する   | 6. 働きたいが職がなかなか見つからない |
| 7. その他          |                      |
- 問17 最近の血中フェニルアラニン値は
- ( ) mg/dl または  $\mu\text{mol/l}$
- 問18 脳波所見、脳NMR所見があればご記入下さい
- 問19 自身の病気について
- |                          |              |
|--------------------------|--------------|
| 1 十分に理解し、食事治療の必要性も分かっている |              |
| 2 よく理解できていない             | 3 全く理解できていない |
| 4 その他                    |              |
- 問20 先生の所属されている医療機関でのPKUの診療体制について伺います。

- 1 医師一人で対応している
- 2 栄養士による栄養指導を行っている
- 4 血中フェニルアラニン値の測定は濾紙血で行っている
- 5 血中フェニルアラニン値の測定はアミノ酸自動分析計で行っている。
- 6 血中フェニルアラニン値の測定は年間（ ）回位である。
- 7 本人の通院は年間（ ）回位である

問 2 1 結婚について

- 1 現在結婚している
- 2 結婚の予定でいる
- 3 結婚することは考えていない
- 4 その他

問 2 2 何か合併症があれば、その内容をご記入ください

ご協力いただき、ありがとうございました。最後にマターナル PKU の問題も含めて思春期の PKU について何かご意見があればご記入下さい。

分担研究：マスキングの効率的実施に関する研究

従来のクレチン症全国追跡調査と小児慢性特定疾患医療意見書を併用した  
スクリーニング陽性者の登録システムの試案

研究要旨

平成14年度の本研究班で青木らが報告した点を中心に、国立成育医療センター研究所成育政策科学研究部（成育医療センター研究所）において、新生児マスキングの追跡調査システムを構築し得るかを検討した。現行の追跡調査システムの課題であった、1. 倫理委員会の設置、2. 国との関係、3. 都道府県との関係、4. 医療機関の医師との関係、5. 保護者との関係、6. データのフィードバック、7. 調査資料の維持・管理のうち、1～3は、成育医療センター研究所に「追跡調査検討倫理委員会」（仮称）を設置するなど対応可能である。4については、新たなスクリーニングの説明書、同意書が検討されている。5については、これまでの追跡調査で欠けていた点でもあり、6も含め今後の課題としなければならない。7については、成育医療センター研究所の新築・移転にあたり十分考慮されている点である。また、小児慢性特定疾患治療研究事業との連携により、より効率的な追跡調査が期待されるなど、成育医療センター研究所でのシステム構築が可能であると考えられた。

研究力者

原田正平（池田町立病院小児科）  
加藤忠明（国立成育医療センター研究所  
成育政策科学研究部）  
掛江直子（同上）  
青木菊麿（女子栄養大学）

研究目的

新生児マスキングは、治療開始が遅れると生命予後がきわめて不良であったり、きわめて重大な後遺症を残す疾患を、早期発見・早期治療することにより、その障害発生を防止し患児の長期経過を改善することを目的として開始された。また、新生児スクリーニングはその性質上、健康な多数の新生児から少数の患児を効率よく見つけだすシステムであること、すなわち過大な偽陽性を出すことなく、かつ偽陰性を最少とするシステムであることが求められてきた。

一般的に、いかなるシステムも完全な姿で始められることはあり得ず、そのシステムがどのように運用されているかを監視（surveillance or monitoring）し、そのデータを解析し、その情報が改善勧告といった形でフィードバックされ、スクリーニングの現場での継続的質改善活動（continuous quality improvement、CQI）につながる、そうした精度保証体制（the surveillance loop、モニタリングシス

テム）がそのシステムの中に組み込まれていなければならない（図1）。新生児マスキングにおいては、この精度保証は、一般の臨床検査機関での内部精度管理・外部精度管理といったものだけではなく、スクリーニング陽性者がどのように診断、治療され、その長期経過がどのようになったかを把握する「追跡調査」体制が加わることで、初めて維持できるものとなる。

一方、新生児マスキングは（税金によって）公的に行われており、国民の福祉向上に寄与しているかどうか、その継続における最大の課題であることも、神経芽細胞腫マスキングの「休止」にあたり明らかとされた。

この国民の福祉への寄与度については、患児（保護者）、行政および主治医に与える便益および偽陰性・偽陽性による弊害として明示することが可能であり、その便益・弊害を明らかにする唯一の手段が、やはり追跡調査であることは言うまでもないことである。その意味で、追跡調査体制の整備は、システムの継続的質改善とシステムの（国民による）批判的評価に対応するという二重の目的を持ち、新生児マスキングの要であることが明白となった。

しかしながら、母子愛育会総合母子保健センター（以下、母子愛育会）に事務局をおく現行の全国追跡調査システムは、様々な課題を有しており、十分

に機能しているとは言えない状況である。そこで、新生児マススクリーニング対象疾患を含む小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価に関する調査・研究を行っている国立成育医療センター研究所成育政策科学研究部（以下、成育医療センター研究所）が、この全国追跡調査システムをどのように実施可能であるか、平成14年度の青木らの報告<sup>1)</sup>に引き続き検討した。

## 研究方法

### 1. これまでの経緯と現状

1977年の新生児マススクリーニング開始当初から、先天性代謝異常症については特殊ミルク情報に報告されるかたちで（旧）厚生省の研究班活動により患者登録がなされ、その把握率は1987年度で95%以上と高率であった<sup>2)</sup>。1979年から全国的に開始された先天性甲状腺機能低下症（以下、クレチン症）については、同じく厚生省研究班活動として管理病院における症例調査が1987年末まで継続され、毎年100名前後のクレチン症患者が把握されていたが、現在考えられているクレチン症発見頻度から推定される患者数の約1/3～1/4程度の把握率であった<sup>3)</sup>。1989年度から始められた先天性副腎過形成症についても、クレチン症と同様の症例調査が当初行われた。

患者数の比較的少ない先天性代謝異常症については、把握率は高率であったが、患者数が格段に多く、また必ずしも専門医による管理が必要と考えられなかったクレチン症では、症例調査による患者把握率は上記のごとく低いものであり、先天性副腎過形成症の追跡調査とあわせ、新しい形での全国追跡調査システムが必要と考えられた。

そこでまず、1992年度より全国情報収集・利用システムの確立が先天性副腎過形成症について試みられ、その成果をもとに、個人情報の保護を考慮したシステムとして、1994年度以降、従来、先天性代謝異常症について追跡調査を行ってきた母子愛育会に事務局をおき、クレチン症も加えた全国レベルの追跡調査が始められた<sup>4)</sup>。

この全国追跡調査システムでは当初、スクリーニング検査機関から提供されたスクリーニング陽性者について、各主治医に追跡調査用紙を送付し、それを回収するという先天性代謝異常症の追跡調査と同様の方式（二段階方式）を採用したが、患者頻度約1/18,000の先天性副腎過形成症では精密検査医療機関（精検機関）からの回収率が約60%であった<sup>5)</sup>。しかし、患者頻度約1/3,000のクレチン症が加わることで追跡調査機関の負担が飛躍的に増大し、効率的調査が困難となったことから、各地方

自治体（都道府県・政令指定都市）での追跡調査成績を中央の追跡調査機関に集約する「地域連携方式」が検討された<sup>6)</sup>。この各地方自治体での追跡調査の主体は、スクリーニング開始当初から各自治体に設置することが求められている「スクリーニング連絡協議会」が担うことが期待されたが、約40%の自治体では内部での追跡調査が行われておらず、まずその組織作りが先決であった<sup>6)</sup>。母子愛育会での追跡調査は、個人情報の保護を考慮してその調査用紙などが作成されているが、個人情報保護条例などを理由として、各地方自治体からのスクリーニング陽性者に関する情報提供の拒否が年々拡大し、2001年度には対象新生児数として50%を超える自治体にも及んでいる<sup>7)</sup>。

### 2. 現行の追跡調査システムの課題

青木によって、現行の追跡調査システムの課題が次のようにまとめられている<sup>8)</sup>。

- 1) 倫理委員会の設置：プライバシー保護問題解決のための「追跡調査検討倫理委員会」（仮称）の設置
- 2) 国との関係：母子愛育会のような、国立の機関でない立場での追跡調査に否定的な医師の意見などから、公的機関での調査実施を考慮
- 3) 都道府県との関係：追跡調査が国の事業として行われることの周知
- 4) 医療機関の医師との関係：実際の症例調査を行う主治医が、患者の個人情報保護について納得できるような患者（保護者）からの同意書のあり方
- 5) 保護者との関係：患者の「親の会」のような団体との連携
- 6) データのフィードバック：調査協力医療機関へのフィードバック
- 7) 調査資料の維持・管理：人的資源、保管場所などの問題

## 研究結果

### 1. 課題の解決方法

成育医療センター研究所が追跡調査の主体となり、「追跡調査検討倫理委員会」（仮称）を設置することで、上記の1～3の課題については、自然解消されることが期待される。

個人情報保護、あるいは追跡調査にあたっての患者（保護者）へのインフォームドコンセント（納得診療）といったことについては、平成14年度に本研究班で報告<sup>9)</sup>したように、新生児スクリーニングの同意書自体に追跡調査の意義を説明し同意を求める一文を加えることでの解決が可能と考えられる。

また、保護者との関係、データのフィードバックといった点は、これまでの追跡調査で欠けていた点でもあり、また本来の新生児スクリーニングの最終的な目的である、発見された患儿が普通の社会生活を送り、就職、結婚、出産といったイベントを無事経験することができることを確認するためにも、今後の課題としなければならない。このことは、新生児マススクリーニングの成果について、広く国民に周知されていると言いきれない点も含め検討課題である。

調査資料の維持・管理については、成育医療センター研究所の新築・移転にあたり、室内側壁に鉄板0.8mmの張りを入れたり、防犯シャッターにしたり、室内に入室できる人を限定する方式にするなど、十分考慮されている点である。

## 2. 小児慢性特定疾患治療研究事業との関連

スクリーニング陽性者の追跡調査の第一次資料である、地方自治体からの陽性者リストの提供が100%とならない段階で、小児慢性特定疾患治療研究事業への患者登録がそれを補完するか否かについては、すでにいくつかの検討がなされている。

この患者登録資料の欠点としては、例えばクレチン症について言えば、登録病名の不備（「甲状腺機能低下症」という曖昧病名）、スクリーニング陽性かどうかについての記載の不備が指摘されている<sup>10)</sup>。

医療意見書の様式そのものが各自治体で様々であること、異なる内分泌疾患に共通の様式であること（自治体によっては代謝疾患、血液疾患などと共通の場合もある）、多くが主治医の自由記載形式であることなど、それだけでは追跡調査に不十分なものであるが、クレチン症の発見頻度の推計には有用である。

前述のように母子愛育会での追跡調査の把握率は年々低下しているが、1994～1999年度の追跡調査結果と2001年度の小児慢性特定疾患医療意見書とを照合し、Capture-Recapture Method（標識再補法）<sup>11)</sup>により推計することで（表1）、この6年間でのクレチン症発見頻度は1:2,050と算出された（表2）。

この方法により、各自治体の発見頻度を比較するなどし、スクリーニングシステムの標準化を推進することが当面の成果として期待される。

## 結論

成育医療センター研究所が追跡調査を行うことで、これまでの多くの課題が解消され、より精度の高い新生児マススクリーニング追跡調査体制の確

立が期待される。また、小児慢性特定疾患治療研究事業との連携により、より効率的に公費が活用されることも期待される。今後は、こうした追跡調査の成果を広く国民に周知し、より円滑で継続的な新生児スクリーニング事業の運営を図りたい。

## 文献

- 1) 青木菊麿、他：全国規模の新生児マス・スクリーニング情報管理システムの構築（2）. 厚生労働科学研究（子ども家庭総合研究事業）マススクリーニングの効率的実施及び開発に関する研究. 平成14年度研究報告書、p.22-23
- 2) 青木菊麿：マススクリーニングの追跡調査（5疾患）に関する研究. 厚生省心身障害研究. マスクリーニングに関する研究. 昭和63年度研究報告書、p.18-20
- 3) 中島博徳、他：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とその周辺疾患の第7次および第8次全国調査成績. 厚生省心身障害研究. マスクリーニングに関する研究. 昭和63年度研究報告書、p.42-49
- 4) 青木菊麿、他：プライバシー保護を重視した副腎過形成症およびクレチン症の全国調査実施. 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. 平成7年度研究報告書、p.146-148
- 5) 黒田泰弘、他：先天性副腎過形成症の全国追跡調査中間報告. 厚生省心身障害研究. マス・スクリーニングの評価方法に関する研究. 平成4年度研究報告書、p.24-29
- 6) 猪股弘明、他：クレチン症マス・スクリーニングの全国追跡調査システム：統一調査票による地域連携方式の検討. 厚生省心身障害研究. 効果的なマススクリーニングの施策に関する研究. 平成8年度研究報告書、p.25-27
- 7) 青木菊麿、他：マス・スクリーニングで発見された症例の追跡調査に関する研究、先天性代謝異常症の追跡調査に必要な情報の分析. 厚生労働科学研究（子ども家庭総合研究事業）小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価に関する研究. 平成14年度研究報告書、p.174-179
- 8) 青木菊麿：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（3）. 厚生労働科学研究（子ども家庭総合研究事業）効果的なマススクリーニング事業の実施に関する研究. 平成12年度研究報告書、p.507-508
- 9) 掛江直子、他：新生児マススクリーニング追跡調査の同意のあり方. 厚生労働科学研究（子ども家庭総合研究事業）マススクリーニングの効率的実施及び開発に関する研究. 平成14年度研究報告書、

10) 猪股弘明：小児慢性特定疾患登録システムによる先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）の平成12～13年度登録状況と甲状腺ホルモン不応症およびTSH欠損症の全登録状況. 厚生労働科学研究（子ども家庭総合研究事業）小児慢性特定疾患治療

研究事業の登録・管理・評価に関する研究. 平成14年度研究報告書、p.180-182

11) Green A. et al. : Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE study. Lancet 339:905-909, 1992

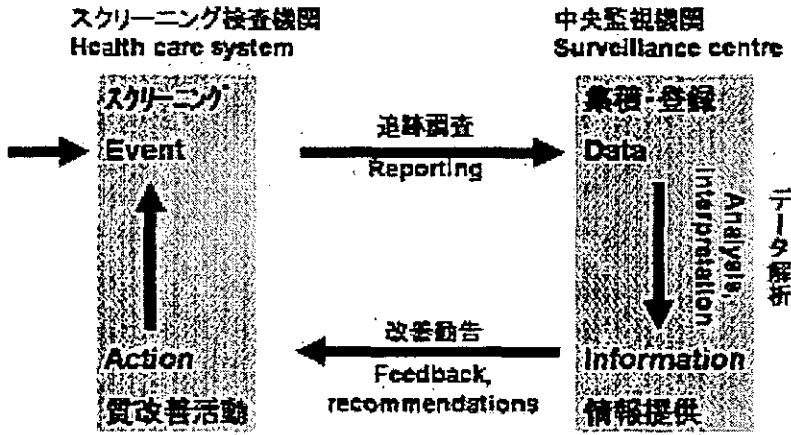


図1 モニタリングシステム(The surveillance loop)

表1 Capture-Recapture Method(CRM)によるクレチン症発見頻度の推計

- ・ CRM=標識再捕法
- ・ 野生生物の生息数調査などに使われ、医学分野では1型糖尿病(文献11)、HIV、ダウン症などの発生頻度の推計に応用されている。
- ・ Two-source CRMでは、Source A, Bから得られた患者数を、A+BをX11、A+BをX12、A+BをX21とすると、総数(N)は $N=(X11+X12)(X11+X21)/X11$

表2 CRMによるクレチン症(CH)発症頻度の推計  
Source A=母子愛育会総合母子保健センターでの全国追跡調査  
Source B=小児慢性特定疾患医療意見書(2001年度分)

年度	新生児数	data欠落	CH数	CH頻度
1994	1,233,072	17.5%	505	1 in 2,442
1995	1,187,067	17.5%	514	1 in 2,308
1996	1,206,551	24.1%	416	1 in 2,904
1997	1,194,510	26.7%	544	1 in 2,197
1998	1,199,183	29.3%	779	1 in 1,540
1999	1,184,302	38.5%	537	1 in 2,208
合計	7,204,685	25.9%	3,516	1 in 2,050

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を呈した先天性門脈異常症の検討-

研究要旨

新生児マススクリーニング検査で高ガラクトース血症として精密検査が必要とされた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では先天性門脈異常症やシトルリン血症を呈する SLC25A13 遺伝子異常症が注目されている。これらの疾患では、高ガラクトース血症以外に、血中総胆汁酸高値、高アンモニア血症、肝機能異常等が認められる。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症例において、頻回の腹部エコー検査を行い、5症例において先天性門脈異常症が存在することが明らかとなった。これらのうち3症例においてシャント離断手術を行ない、それまで異常値を示していた血中総胆汁酸やアンモニア値が正常化し、臨床症状の改善も得られた。従って、新生児期の高ガラクトース血症で見い出され、持続性高胆汁酸血症を伴った症例において、門脈異常症の存在が強く疑われる場合には頻回の腹部エコー検査が必要である。

分担研究者 黒田泰弘（徳島大学医学部小児医学）  
研究協力者 内藤悦雄，松田純子，森一博，枝川卓二，中川竜二，西條隆彦（徳島大学医学部小児医学）  
伊藤道徳（国立療養所香川小児病院）

糖除去ミルクを開始し、肝機能障害は改善するも高胆汁酸血症は持続した。生後3ヶ月時に心エコー検査にて肺動脈弁上狭窄を認めた。生後9ヶ月頃より高アンモニア血症が出現し、軽度の発達遅延も認められたため、精査目的にて当科に入院した。

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、門脈・下大静脈シャントなどの門脈異常症や SLC25A13 遺伝子異常が存在することが報告された。これらの疾患では、ガラクトース高値以外に、血中総胆汁酸高値、アンモニアの増加、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った症例の対象外疾患の診断および治療について検討を行った。

研究方法

症例は在胎38週3日に経膈分娩にて出生した。出生体重3278g、Apgar score 8/8、新生児マススクリーニングで高ガラクトース血症が陽性。(Gal 7.0mg/dl, Gal-1-P 3.2mg/dl, transferase 活性正常)生後1ヶ月より肝機能障害、高胆汁酸血症を認めた。生後2ヶ月時、Gal (14.4mg/dl) のため、乳

研究結果

腹部エコー検査では門脈の低形成が認められた。選択的上腸間膜動脈造影の静脈相では門脈は全く造影されず、腸間膜静脈の血流は直線的な異常血管（静脈管）を介して右房へ直接流入していた。静脈管閉塞試験では右内頸静脈よりアプローチし、静脈管（径10mm）の右房流入部をバルーンで閉塞した。門脈圧は肝外門脈径閉塞前26cmH<sub>2</sub>O → 閉塞後45cmH<sub>2</sub>Oであった（門脈圧亢進症：25cmH<sub>2</sub>O以上）。内科的治療に反応しないため、生後19カ月時にこのシャントの離断手術を施行した。試験開腹術中に静脈管閉塞試験を行い、門脈圧のモニタリングをした。手術前の門脈圧は10.8～12.0 cmH<sub>2</sub>Oであり、10分後：27.0、30分後：28.5、60分後：25.5、閉腹時：26.0であった。肝内門脈血流量は手術前：35～37 ml/minであり、手術後101～128 ml/minと増加がみられた。手術直後から、それまで増加していた総胆汁酸とアンモニア値が著明に低下し、まもなく正常値になっ

た。手術前には少し遅れていた言葉の発達も手術後は言葉もよく出るようになってきた。

当科で経験した高ガラクトース血症を呈した先天性門脈異常症の5例をまとめた(表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報告の頻度が高い。最近、高ガラクトース血症の対象外疾患として門脈異常症や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症例を経過観察しているが、その原因は不明であった。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ることが報告された後、各地で同様の症例が相次いで見いだされた。このため、病因確定のためにSLC25A13 遺伝子変異の有無の検討を行ったが、検討しえた頻度の高い5種類の遺伝子変異は本症例においては認められなかった。

今回対象とした症例では、マススクリーニング検査でのアミノ酸の異常が認められなかったことから初診時にアミノ酸分析を行っておらず、これが高ガラクトース血症の原因を考えるうえで問題となる点であり、新生児マススクリーニング検査で高ガラクトース血症として精密検査となった症例では、マススクリーニング検査でアミノ酸異常が認められなくとも、初診時にアミノ酸分析を行っておくことが必要である。

高ガラクトース血症の病因診断のために、初診時のエコー検査は重要であるが、初診時に明らかな異常所見がみとめられなくとも高胆汁酸血症やアンモニア増加、肝機能障害が持続する場合には、繰り返して腹部エコー検査を行い門脈の低形成や肝内・肝外門脈のシャントの有無を検討することが重要である。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症例において、頻回の腹部エコー検査を行い、5症例において門脈異常症が存在することが明らかとなった。これらのうち3症例においてシャント離断手術を行ない、それまで異常値を示していた血中総胆汁酸やアンモニアが正常化し、臨床症状の改善も得られた。従って、新生児期の高ガラクトース血症で見いだされ、持続性高胆汁酸血症を伴った症例において、門脈異常症の存在が強く疑われる場合には頻回の腹部エコー検査が必要である。

#### 文献

- 1) Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, et al (1999) The gene mutated in adult-onset typeII citrullinemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nat Genet* 22:159-163.
- 2) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al (2001) Neonatal presentation of adult-onset typeII citrullinemia. *Hum Genet* 108:87-90.
- 3) Naito E, Ito M, Matsuura S, Yokota, Saijo T, Ogawa Y, Kitamura S, Kobayashi K, Saheki T, Nishimura Y, Sakura N, Kuroda Y. Type II citrullinaemia (citrin deficiency) in a neonate with hypergalactosaemia detected by mass screening. *J Inherit Metab Dis* Feb; 25(1): 71-6,2002

表1

	診断名	ガラクトース値	総胆汁酸	手術時期
症例1	門脈-左腎静脈シャント	Gal 19.7 Gal-1-P2.0	100.4 (5m)	2y7m
症例2	門脈-下大静脈シャント	Gal 6.3 Gal-1-P 0.4	92.9 (5m)	2y0m
症例3	門脈低形成症、静脈管開存	Gal 14.4 Gal-1-P 2.1	150 (1y4 m)	1y7m
症例4	静脈管開存	Gal 14.6 Gal-1-P 4.1	122 (1 m)→ 9.5 (6 m)	手術(-)
症例5	静脈管開存	Gal 9.8 Gal-1-P 1.0	118 (2 m) →7.8 (5m)	手術(-)

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の鑑別診断－

研究要旨

新生児マススクリーニングにより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、一昨年度および昨年度は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。本年度はアンケート調査の結果をもとに、高ガラクトース血症精密検査受診時における鑑別診断に必要な検査項目等について検討を行った。アンケート調査から得られた対象外疾患の鑑別診断のために、初診時において血中ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸、UDPガラクトース濃度、ガラクトース代謝関連酵素活性、肝機能検査、総胆汁酸、血中アンモニア、血糖、尿糖、血中アミノ酸分析、ヘパプラスチンテスト、 $\alpha$ -ヘトプロテインの測定、および腹部エコー検査の実施が必要である。これらの検査のうち血中ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸、UDPガラクトース濃度の測定は、各検査機関において可能である。ガラクトース代謝関連酵素活性の測定は現在広島大学小児科、大阪市環境保健協会において実施されているだけであり、今後これらの酵素活性の測定の保健適応および検査機関を含めた酵素活性測定システムの構築が必要である。

研究協力者

伊藤道徳 (国立療養所香川小児病院)

黒田泰弘

(徳島大学医学部発生発達医学講座

小児医学分野)

大浦敏博

(東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野)

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鑑別診断し、治療を行うためには、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が重要である。そこで本年度は昨年度までのアンケート調査の結果をもとに高ガラクトース血症精密検査受診時における鑑別診断に必要な検査項目等について検討を行ったので報告する。

研究方法

一昨年度および昨年度のアンケート調査の結果から高ガラクトース血症のために精密検査となった患児の最終診断名を(1)肝臓でのガラクトース処理の異常、(2)肝臓へのアクセスの異常、(3)肝臓での転送の異常、(4)その他に分類し、それぞれの分類において鑑別診断に必要な検査項目の検討を行った。また、マススクリーニング検査結果におけるガラクトースおよびガラクトース-1-リン酸値による鑑別診断の可能性についての検討も行った。

研究結果および考案

1)アンケート調査による高ガラクトース血症の対象外疾患

一昨年度および昨年度に実施したアンケート調査による対象外疾患を、その患者数の順で表1に示す。対象外疾患としてもっとも多いのは原因不明の一過性高ガラクトース血症であるが、これらの中には経過観察中に血中ガラクトース値が正常化した対象外疾患も含まれていると考えられ、今回検討した検査プロトコールにより、この数は今後減少する可能性がある。また、ガラクトース代謝関連酵素欠損症の保因者もかなりの頻度で精密検査となっており、こ

これらの精密検査対象児を確定診断するためには、酵素活性の測定が必須である。しかし、現在これらの酵素活性測定は、保険適用になっておらず、研究的に広島大学小児科、大阪市環境保健協会において実施されているにすぎない。この状況では、精密検査対象児すべてにおいて酵素活性測定を実施するのは困難である。今後、高ガラクトース血症の鑑別診断に必要なこの酵素活性測定を実施していくためには、この酵素活性測定の保健適用および有料化も含めた検査機関等による酵素活性測定システムを検討していくことが必要である。

## 2) 対象外疾患の分類とその鑑別に必要な検査 (表2)

(1) 肝臓でのガラクトース処理の異常に分類される対象外疾患は、ガラクトース代謝関連酵素欠損症保因者、新生児(乳児)肝炎、胆道閉鎖症であり、これらの疾患の鑑別診断に必要なスクリーニング検査としてはガラクトース代謝関連酵素活性測定、肝機能検査(GOT, GPT, LDH, ALP,  $\gamma$ -GTP, 総ビリルビン, 直接型ビリルビン)がある。また、肝機能検査が初診時は正常であっても、その後数ヶ月して異常となる症例もあり、初診時の検査において肝機能検査が正常であっても、生後6ヵ月でできれば1歳までは定期的に肝機能検査を行うことが必要である。

(2) 肝臓へのアクセスの異常としては、肝外門脈シャント、肝内多発性血管腫を含む肝内門脈シャント、静脈管閉鎖遅延があった。これらの疾患の鑑別診断に必要なスクリーニング検査としては総胆汁酸、血中アンモニア、肝機能検査、腹部エコー検査がある。肝外門脈シャントでは総胆汁酸および血中アンモニアの高値が認められるが、初診時に腹部エコー検査でシャント血管が明らかでない症例もあり、高胆汁酸血症、高アンモニア血症を認める症例では繰り返し、腹部エコー検査を行うことが重要である。

(3) 肝臓での転送の異常としては、ガラクトース輸送担体欠損によるFanconi-Bickel症候群があった。この診断のために必要な検査としては、血糖および尿糖の測定がある。

(4) その他に分類される疾患としては、シトリン異常症、持続性メチオニン血症、先天性心疾患および先天性心疾患を伴うダウン症候群、Schwachman-Diamond症候群があった。先天性心疾患は理学的所見等により鑑別は可能と考えられ、これらの疾患が高ガラクトース血症の原因となることがあることを念頭においておく必要がある。シトリン異常症、持続性高メチオニン血症の鑑別のために必要な検査としては、総胆汁酸、血中アンモニア、

血中アミノ酸分析、ヘパプラスチンテスト、 $\alpha$ -ヘトプロテイン、肝機能検査がある。持続性メチオニン血症は血中アミノ酸分析により鑑別でき、シトリン異常症では、高胆汁酸血症、高アンモニア血症、特異的なアミノ酸異常パターン、 $\alpha$ -ヘトプロテイン高値を示すことが多く、これらの異常を認めた場合にはシトリン遺伝子における遺伝子変異の解析を行うことが必要である。

## 3) 高ガラクトース血症精密検査時に行うべき検査 (表3)

新生児マススクリーニング検査で高ガラクトース血症として精密検査となった患児については前述した疾患の鑑別診断のために表3に示す検査を実施することが必要である。血中ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸、UDPガラクトース濃度は鑑別診断のみならず、治療の必要性の検討および経過観察のために必要な検査であるが、これらの測定を実施できる医療機関は限られているため、検査機関での測定実施が望ましい。血中ガラクトース値の測定は保健適応になっていることから、精密検査対象児に対する検査機関での測定の有料化も検討する必要がある。

## 4) 精密検査対象児のガラクトースおよびガラクトース-1-リン酸値による鑑別診断 (表4)

精密検査対象児における最終スクリーニング検査時でのガラクトースおよびガラクトース-1-リン酸値による鑑別診断の可能性について検討した。濾紙血ガラクトース-1-リン酸値がガラクトース値より高値であったのは、トランスフェラーゼ欠損症保因者およびエピメラーゼ欠損症保因者であった(表4)。また、ガラクトースおよびガラクトース-1-リン酸値により鑑別することができなかった疾患は、新生児(乳児)肝炎、静脈管閉鎖遅延、原因不明の一過性高ガラクトース血症であり、他の疾患は濾紙血ガラクトース値がガラクトース-1-リン酸値より高値であった。このように精密検査時のガラクトースおよびガラクトース-1-リン酸値は、対象外疾患の鑑別診断に有用な場合があり、検査機関では、精密検査対象児においては、この両者を測定する様にしていくことも必要である。

## 5) 高ガラクトース血症精密検査対象児の鑑別診断フローチャート

図1に前述した検査項目に基づく鑑別診断のフローチャート(案)を示す。今後、このフローチャートに基づいて鑑別診断を行うとともに、その結果に基づいてこのフローチャートの改良・修正を行っていくことが重要である。