

新生児マススクリーニングで先天性代謝 異常症が疑われた18例の検討

辻 浩一郎¹⁾ 森 哲夫²⁾ 竹内 慎¹⁾³⁾
赤羽 太郎¹⁾ 岡野 照⁴⁾ 武富 保⁴⁾

- 1) 信州大学医学部小児科学教室
- 2) 国立療養所東松本病院小児科
- 3) 信州大学医療技術短期大学部
- 4) 信州大学医学部附属心脈管病研究施設脂質生化学教室

Studies of 18 Suspected Cases of Inborn Errors of Metabolism by Neonatal Mass Screening

Kohichiro TSUJI¹⁾, Tetsuo MORI²⁾, Shin TAKEUCHI¹⁾³⁾, Taro AKABANE¹⁾,
Akira OKANO⁴⁾ and Tamotsu TAKETOMI⁴⁾

- 1) *Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine*
- 2) *Department of Pediatrics, Higashimatsumoto National Hospital*
- 3) *School of Allied Medical Sciences, Shinshu University*
- 4) *Department of Lipid Biochemistry, Shinshu University School of Medicine*

A mass screening program among newborn infants for early detection of phenylketonuria, homocystinuria, histidinemia, maple syrup urine disease and galactosemia was started in Nagano Prefecture in 1977. The surveys for galactosemia and the other 4 diseases were performed with a combination of Paigen's method and Beutler's method and with Guthrie's microbiological assay (bacterial inhibition assay), respectively. The total number of infants screened had reached 200,092 by March, 1985 and 29 cases were under suspicion of having the diseases on the evidence of positive results in the mass screening. Eighteen out of the 29 cases were referred to Shinshu University, and 2 cases of phenylketonuria and 10 cases of histidinemia were found by further detailed examination. They were given early treatment and their postnatal development was within normal limits. These results clearly indicate that the neonatal mass screening program for inborn errors of metabolism may play a great role in preventing the occurrence of handicapped children. *Shinshu Med. J.*, 36 : 395-400, 1988

(Received for publication December 14, 1987)

Key words : inborn errors of metabolism, neonatal mass screening, Guthrie's microbiologic assay, Paigen's method, Beutler's method

先天性代謝異常症, 新生児マススクリーニング, Guthrie 法, Paigen 法, Beutler 法

I はじめに

長野県においては、昭和52年12月より先天性代謝異常症、すなわちフェニルケトン尿症、ホモシスチン尿症、ヒスチジン血症、楓糖尿症、ガラクトース血症に対する新生児マススクリーニングが実施され、着実にその成果をあげている¹⁾。今回、我々は、新生児マススクリーニング開始以後昭和59年度までの間に先天性代謝異常症を疑われ、精査された新生児について、検査結果、診断、治療、予後等を検討したので、若干の考察を加えて報告する。

II 対象

対象は、昭和52年度（昭和52年12月1日）から59年度（昭和60年3月31日）までの新生児マススクリーニングで異常が認められたため信州大学医学部小児科に紹介された新生児18例である。そのうちわけは、フェニルケトン尿症の被疑者3例、ホモシスチン尿症の被疑者4例、ヒスチジン（His）血症の被疑者10例、ガラクトース（Gal）血症の被疑者1例である。

III 結果

A フェニルケトン尿症の被疑者の検討

3例の被疑者の性別、出生体重、診断、検査結果治療、経過を表1に示した。症例1、2は、生後5日目の血中フェニルアラニン（Phe）値が bacterial inhibition assay (BIA) 法 (Guthrie 法²⁾) にて陽性であったため、当科紹介となった。アミノ酸分析法による測定の結果、2例の血中 Phe 値は非常に高値であったため、フェニルケトン尿症と診断された。症例1、2については、診断確定後直ちに低 Phe 乳による治療が開始された。症例1は、その後も低 Phe

食による治療を継続し、血中 Phe 値はほぼ 15mg/dl 以下に維持され、現在（6歳）までの経過は良好である。症例2については、転居のため十分な経過観察はなされていないが、生後3カ月までの神経運動発達は良好であった。症例3は、BIA 法による生後5日目の血中 Phe 値は 3mg/dl で、いわゆる「疑陽性」として当科へ紹介された。アミノ酸分析法による入院時血中 Phe 値も 3mg/dl で、血中チロシン値は正常、肝機能にも異常を認めなかった。フェニルケトン尿症としては血中 Phe 値が低いため、特に治療を実施せず経過観察した。生後9カ月には血中 Phe 値は正常化し、発育も良好であったため、一過性高 Phe 血症と診断した。

B ホモシスチン尿症の被疑者の検討

4例の被疑者の性別、出生体重、診断、検査結果、治療、経過を表2に示した。全例肝機能は正常で、血中ホモシスチンおよびシスチン値の上昇は認められず、尿のニトロプルシッド反応も常に陰性であった。また、血中チロシン値は、症例2、4においては軽度の上昇を認めたが、症例1、3においては正常であった。症例1の血中メチオニン（Met）値は生後5日目まで2～3mg/dl、入院時4.5mg/dlであった。生後1カ月よりビタミンB₆500mg/日を3週間投与したが、血中 Met 値の低下が認められなかったため、その後低 Met 乳、低 Met 食による治療が1歳まで実施され、血中 Met 値はほぼ 1mg/dl に維持された。その間の経過は順調で、尿のニトロプルシッド反応は頻回の検査にもかかわらず陰性であったため、低 Met 食による治療は漸時中止された。その後、血中 Met 値は 2mg/dl と軽度上昇したが、血中ホモシスチンおよびシスチン値の上昇は認められなかった。また、尿のニトロプルシッド反応も陰性のままで、神経運動発達の障害も認め

表1 フェニルケトン尿症の被疑者の総括

症 例	性	出 生 体 重 (g)	診 断	血中 Phe 値(mg/dl)				治 療	経 過
				生 後 5 日 目 BIA 法*	診 断 時		最 近		
					BIA 法	アミノ酸 分析法			
1	男	3,200	フェニルケトン尿症	20以上	20以上	44.1	10	低 Phe 乳、 低 Phe 食	良好
2	女	3,310	フェニルケトン尿症	20以上	20以上	54.0	12	低 Phe 乳	不明
3	男	2,790	一過性高 Phe 血症	3	3	3.0	正 常	無 治 療	良好

* 4mg/dl 以上を陽性とする。

先天性代謝異常症のマススクリーニング

表2 ホモシステチン尿症の被疑者の総括

症例	性	出生体重 (g)	診 断	血中 Met 値 (BIA法) (mg/dl)			治 療	経 過
				生 後 5 日目*	診 断 時	最 近		
1	女	3,140	高 Met 血症	2~3	4.5	2	B ₆ , 低 Met 高システチン乳 (1歳まで)	良好
2	男	2,500	高 Met 血症	6	8	1.3		低 Met 高システチン乳 (6ヵ月まで)
3	女	2,340	高 Met 血症	1	2	1.5	無 治 療	良好
4	女	2,650	高 Met 血症	1.5	1.5	1	無 治 療	良好

* 1.5mg/dl 以上を陽性とする。

表3 His 血症の被疑者の総括

症例	性	出生体重 (g)	診 断	血中 His 値 (mg/dl)				家族の検査	治 療	経 過
				生 後 5 日目 BIA法*	診 断 時		最 近 BIA法			
					BIA法	アミノ酸分析法				
1	男	2,650	His 血症	6	6	4.70	4	兄の血中 His 値が 9.51mg/dl 母姉が His 負荷で異常	低 His 乳	良好
2	男	3,200	His 血症	6	10	7.38	5		低 His 乳	良好
3	女	2,900	His 血症	6	10	10.01	10	父母が His 負荷で異常	低 His 乳	良好
4	女	3,000	His 血症	10	2	1.50	2以下	母が His 負荷で異常	無治療	良好
5	男	2,780	His 血症	15	3	2.64	8	特に異常なし	低 His 乳	良好
6	男	3,600	His 血症	6	6	6.11	2	特に異常なし	低 His 乳	良好
7	女	3,353	His 血症	12	14	ND	4	ND	低 His 乳	良好
8	女	3,500	His 血症	8	10	6.20	6	ND	低 His 乳	良好
9	女	3,350	His 血症	6	6	ND	6	ND	無治療	良好
10	女	3,220	His 血症	8	8	ND	4	ND	無治療	良好

* 6mg/dl 以上を陽性とする。

表4 長野県における先天性代謝異常症新生児マススクリーニングの実施状況

実施年度	受診件数	フェニルケトン尿症 (被疑者)	ホモシステチン尿症 (被疑者)	ヒスチジン血症 (被疑者)	ガラクトース血症 (被疑者)	楓糖尿症 (被疑者)
昭和52年度	7,233	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
昭和53年度	26,757	0 (0)	0 (2)	3 (3)	0 (0)	0 (0)
昭和54年度	28,796	1 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
昭和55年度	28,584	0 (0)	0 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
昭和56年度	27,391	0 (0)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	0 (0)
昭和57年度	27,235	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
昭和58年度	27,272	0 (0)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	0 (0)
昭和59年度	26,824	0 (1)	0 (1)	3 (4)	0 (1)	0 (0)
合 計	200,092	1 (3)	0 (4)	20 (21)	0 (1)	0 (0)
発 見 率		1/200,000	0/200,000	1/10,000	0/200,000	0/200,000

られなかったため、高 Met 血症と診断した。症例 2 に対しては、高 Met 血症の可能性が高いと考えられたため、特にビタミンB₆大量療法は実施しなかったが、血中 Met 値は 8mg/dl と高値であったため、低 Met 乳による治療を生後 6 カ月まで実施した。この間血中 Met 値はほぼ 1mg/dl 前後に維持され、低 Met 乳中止後も血中 Met 値の再上昇は無く、神経運動発達も良好であった。また、症例 3, 4 に対しては、高 Met 血症と診断し、血中 Met 値の上昇も軽度であったため、特に治療は実施せず経過観察したが、現在まで経過は良好である。

C His 血症の被疑者の検討

10例の被疑者の性別、出生体重、診断、本人および家族の検査結果、治療、経過を表 3 に示した。全例において血中ウロカニン酸は常に陰性で、His 経口負荷テストでは、負荷後 4 時間後も血中 His が負荷前値にもどらない異常パターンを示した。一部の症例については家族の検査も実施した。その結果、症例 1 の兄が His 血症であることが判明し、His 負荷テストでは、症例 2 の姉、母、症例 3 の父、母、症例 4 の母がそれぞれ異常パターンを示した。しかし、これらの異常が認められた家族の中で、知能および運動面で異常を示すものは認められなかった。治療としては、10例中 7 例に低 His 乳を用いたが、1 歳前後までに特に障害は認められなかったため、チャレンジ食テスト（治療を中断し、普通食を 7 日間与え血中 His 値を測定する）で血中 His 値 15mg/dl 以下であることを確認した後漸時中止した。全例とも現在まで知能障害等の問題は認められていない。

D Gal 血症の被疑者の検討

患児は 3,510g で出生、生後 6 日、10 日の検査で血中 Gal 値が高値をしめしたため当科紹介となった。入院時の血中 Gal 値はポイトラー法³⁾では陽性で、Paigen-phage 法⁴⁾で 10mg/dl、藤村法⁵⁾で 9mg/dl であったが、赤血球中の galactose-1-uridyltransferase, galactokinase の活性の低下は認められなかった。出生時より高ビリルビン血症を認め、入院時 GOT 354IU, GPT 301IU と肝機能障害があったため、血中 Gal 値の上昇は乳児肝炎によるものと診断された。但し、診断確定までは Gal 血症の可能性を考え、ボンラクトによる治療を実施した。肝機能障害はその後も持続したが、血中 Gal 値は生後 2 カ月まで 6~20mg/dl (Paigen-phage 法) を上下した後正常化し、ポイトラー法でも陰性となった。しかし、生後 1 カ月頃よ

り BIA 法で 1mg/dl の血中 Met が検出されるようになった。現在まで知能および運動面での発達障害は認められていない。

III 考 案

長野県において実施されている先天性代謝異常症に対する新生児マススクリーニングは、フェニールケトン尿症、ホモシチン尿症、His 血症、糖糖尿症、Gal 血症の 5 疾患を対象とするものである。

フェニールケトン尿症の被疑者として当科で検査を受けた 3 例の最終診断は表 1 のごとくであるが、症例 1 については、6 歳になる現在まで低 Phe 食を継続しており、知能障害等の障害は認められていない。しかし、低 Phe 食を何時まで続けるかについてはまだ多くの議論があり、本例についても今後の課題であろう。

新生児期に、血中 Phe 値の上昇を示す疾患としては、フェニールケトン尿症の他に、良性高 Phe 血症、悪性高 Phe 血症、および新生児一過性高 Phe 血症が挙げられるが、最近特に問題となっているのが、悪性高 Phe 血症、すなわちテトラヒドロビオプテリン (BH₄) 欠乏症⁶⁾である。この疾患は、新生児期に血中 Phe 値の高値で発見され、フェニールケトン尿症の治療を受け、血中 Phe 値が良くコントロールされているにもかかわらず、運動および知能面での発達遅延やけいれん発作の出現が認められたことにより疑われることが多い。尿中プテリンの分析（ネオプテリン高値、ビオプテリン低値、およびネオプテリン/ビオプテリン比の異常高値）および BH₄ 負荷試験 (BH₄ 2.5 mg/kg 負荷後 3~8 時間で血中 Phe 値が著明に低下する) の結果により確定診断される。治療としては、低 Phe 食とともに、L-DOPA と 5-ヒドロキシトリプトファン（いずれも神経アミン前駆物質）を投与することにより神経症状は著明に改善する。悪性高 Phe 血症は、早期に診断治療を行えば症状の発現を阻止しうる疾患と考えられる。したがって、新生児マススクリーニングで発見された高 Phe 血症患児に対しては、早期に尿中プテリンの分析、BH₄ 負荷試験およびジヒドロプテリジン還元酵素活性の測定を行うなど、悪性高 Phe 血症と鑑別診断することがきわめて重要と思われる。

ホモシチン尿症はシスタチオン合成酵素の欠損により尿中に多量のホモシチンが排泄されるが、血中ではホモシチンのほか Met が上昇する。周知のように本症のスクリーニングは血中 Met の増量をチ

エックすることによって行われているが、今回本症の被疑者として当科で検査を受けた4例は、全例高 Met 血症と診断された。

新生児期に高 Met 血症を呈する疾患は、ホモシチン尿症の他に新生児一過性高 Met 血症および持続性高 Met 血症等が知られている。新生児一過性高 Met 血症は、新生児一過性高 Phe 血症と同様、酵素系の未熟性、過剰の蛋白摂取などが考えられている。また持続性高 Met 血症を呈する疾患のうち、酵素学的異常が確定しているものとして、methionin adenosyltransferase (MAT) 欠損症⁷⁾が報告されている。現在のところ MAT 欠損症は無症候と考えられているが、Met の臓器組織障害の可能性から Met 制限食が望ましいとする考えが多い⁸⁾。確定診断のためには、肝生検による肝 MAT 活性の低下を証明しなければならない。当科で経験した4例の高 Met 血症については、肝 MAT 活性の検索は行っていないが、従来より報告されている MAT 欠損症と比べて血中 Met 値が明らかに低いため、MAT 欠損症の可能性は低いと推測される。またその他に持続高 Met 血症を呈する疾患としては、肝障害によるもの (Gal 血症の疑いで当科で検査を受けた乳児肝炎の例で認められた血中 Met 値の軽度の上昇は、肝機能障害による高 Met 血症に相当すると考えられる)、遺伝性チロシン血症 (I 型、肝腎型) に伴うもの、ミオパチーを伴うものなどが挙げられるが、これら4例の高 Met 血症はいずれにも該当しない。このように、現実には高 Met 血症の原因不明の症例も多く、その解明が待たれる。また一方尿中にホモシチンが増量する疾患としては、ホモシチン尿症の他に、5-methyltetrahydrofolate homocysteine methyltransferase 欠乏症⁹⁾および5,6-methylenetetrahydrofolate reductase 欠乏症¹⁰⁾等があることも念頭におく必要がある。

His 血症の被疑者として当科で検査を受けた10例は、全例 His 血症と診断された。本邦において現在までに知的障害や言語障害を伴って発見された His 血症が10例前後にすぎないことを考えると、この発見率は非常に高く、これは全国レベルで見ても同様の傾向にある¹¹⁾。このことは本症に重篤な知的障害を伴う頻度はきわめて低いことを示唆すると考えられる。そのため、新生児期マスキング、あるいは治療の必要性に関して種々の意見がある。しかしこれまでの厚生省心身障害研究班の調査において、新生児マスキングで発見された His 血症の家族の中から見

出された73例の未治療の His 血症の大多数の知能が正常であり、彼らの血中 His 値が4~15mg/dlの間に分布していたことより、現在、本邦ではその治療指針として「空腹時 His 値が15mg/dlを越える症例を食事療法の対象とする」とされている¹²⁾。同時に同研究班では、治療継続の必要の有無を判定するために3カ月、6カ月、1歳時(以後適時)にチャレンジ食テストを行うことを勧めている。我々も原則的にはこの方針に従い治療を実施したが、治療例、未治療例を含めて、知的障害等の問題は認められなかった。しかし、治療の可否についての結論を得るためには、もう少し時間が必要であろう。また、当科においても6例に家族調査を実施し、4例に遺伝的背景が考えられたが、同一家系内にも知的障害を伴う例と伴わない例が混在することも報告されており¹³⁾、今後これらの症例については家族を含めて詳細に経過観察する予定である。

Gal 血症の被疑者として当科で検査を受けた1例は乳児肝炎と診断されたが、肝機能障害により血中 Gal 値が上昇する明確な機序は不明である。現在 Gal 血症は、欠損している酵素の種類により (I) galactose 1-phosphate-uridylyltransferase 欠損症、(II) galactokinase 欠損症、(III) uridine diphosphate galactose-4-epimerase 欠損症に分類され、I 型では Gal と galactose-1-phosphate が、II 型では Gal のみが、III 型では galactose-1-phosphate のみが高値を示す。したがって、Paigen-phage 法に、I 型のみを陽性を示すポイトラー法、Gal のみを測定する藤村法を組み合わせることにより、これらの3型の鑑別が可能である。

楓糖尿症の被疑者として昭和60年3月までに当科で検査を受けた例は1例もないが、本症は新生児期に急激な経過をたどる例が多いため、今後も早期診断、早期治療を心がけねばならない疾患である。

最後に、おのおのの先天性代謝異常症の昭和59年度までの長野県における実施状況および発見率をみると表4のごとくである。その間の受診件数は約20万人で、これらの中からフェニルケトン尿症1例、His 血症20例が発見されている。長野県における発見率は全国レベルでのそれとはかなり違っている。その原因の多くは、長野県における被験者数がまだ十分に蓄積していないためであろうが、人種差と同様、一國においても地域差がある可能性も否定できない。こうしたことを含めた疫学的問題については、今後新生児マスキ

リーニングを継続することにより明確な解答が示されるものと期待される。

IV 結 語

長野県において昭和52年12月から実施された新生児マスキリーニングで異常が認められたため、精査を受けたフェニルケトン尿症の被疑者3例(2例が確定診断)、ホモシスチン尿症の被疑者4例、His血症

の被疑者10例(全例確定診断)、Gal血症の被疑者1例について、検査結果、治療、予後などにつき検討し、若干の考察を加えた。

稿を終えるに臨み、新生児マスキリーニングに関する資料を御教示いただいた長野県総合健康センター小沼保則先生に深謝いたします。

なお本論文の要旨の一部は、第36回長野県医学会(昭和60年7月松本)において発表した。

文 献

- 1) 山田幸宏, 青山香喜, 岩波昇, 山崎宗広, 小池健一, 片山和信, 赤羽太郎, 岡野照, 武富保: 新生児マスキリーニングにより見いだされたヒスチジン血症4例の臨床的観察. 信州医誌, 27: 299-303, 1979
- 2) Guthrie, R. and Sugi, A.: A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. Pediatrics, 32: 338-343, 1963
- 3) Beutler, E. and Baluda, M.C.: A simple spot screening test for galactosemia. J Lab Clin Med, 68: 137-141, 1966
- 4) Guthrie, R.: Mass screening for genetic disease. Hospital Practice, 7: 93-100, 1972
- 5) 藤村有信, 米沢彰二, 佐藤月子, 川村正彦: 先天代謝異常のマスキリーニング, ——第2報, 蛍光を利用した血液および尿中ガラクトース微量簡易測定法の検討——. 小児科臨床, 30: 1521-1526, 1977
- 6) Danks, D.M., Bartholone, K., Clayton, B.E., Curtius, H., Grobe, H., Kaufman, S., Leeding, R., Pfeleiderer, W., Remlold, H. and Rey, F.: Malignant hyperphenylalaninaemia—current status. J Inher Metab Dis, 1: 49-53, 1978
- 7) Gaull, G.E. and Tallen, H.H.: Methionine adenosyltransferase deficiency; New enzymatic defect associated with hypermethioninemia. Science, 186: 59-60, 1974
- 8) 長谷川豊: 高メチオニン血症. 特殊ミルク情報, 7: 15-21, 1983
- 9) Mudd, S.H., Levy, H.L. and Abeles, R.H.: A derangement in B₁₂ metabolism leading to homocystinemia, cystathioninemia and methylmalonic aciduria. Biochem Biophys Res Commun, 35: 121-126, 1969
- 10) Shih, V.E., Jones, T.C., Harvey, L.L.: Arginase deficiency in *Macaca fascicularis*. I. Arginase activity and arginine concentration in erythrocyte and in liver. Pediat Res, 6: 548-551, 1972
- 11) 多田啓也: 新生児マスキリーニング計画により発見された先天代謝異常症の追跡調査. 日児誌, 87: 2475-2485, 1983
- 12) 多田啓也, 大浦敏明, 北川照夫, 松田一郎, 山下文雄, 荒島真一郎, 堺薫, 川村正彦, 黒田泰弘, 青木菊麿, 諏訪誠三, 武貞昌志, 館田拓: ヒスチジン血症の治療指針の改訂について. 日児誌, 85: 1634, 1981
- 13) Popkin, J.S., Clow, C.L., Scriver, C.R. and Grove, J.: Is hereditary histidinemia harmful? Lancet, 1: 721-722, 1974

(62. 12. 14 受稿)