

分担研究：効果的なマススクリーニング事業の実施に関する研究

有機酸代謝異常症の全国調査

研究要旨

先天性有機酸代謝異常症のマススクリーニングの有効性を検討するためには、疾患の負担の評価がきわめて重要である。このためにアンケート調査により全国の患者数の集計を行った。その結果メチルマロン酸血症65，プロピオン酸血症30症例，ホロカルボキシラーゼ欠損症10，高乳酸血症152，その他37症例の報告があった。集計結果から計算される疾患発生頻度はそれぞれ，メチルマロン酸血症6.18名/100万人，プロピオン酸血症2.15名/100万人，高乳酸血症13.44名/100万人と考えられた。今回の調査より漏れている患者，さらには見のがされている患者も多いものと考えられ，有機酸代謝異常症の国民に対する疾患負担はきわめて大きいものと考えられた。

研究協力者

高柳正樹 (千葉県こども病院小児科)

研究目的

われわれはこれまで新生児の尿を用いて、先天性有機酸代謝異常症のマススクリーニングの可能性について検討を加えてきた。特にスクリーニングの有効性については各種の検討を行い報告している。有効性の評価には疾患の負担の評価がきわめて重要であり、疾患の発生頻度ならびに予後についての情報が求められる。わが国におけるこれらについての情報は少なく、昭和60年の多田らの報告が最後である。最近の有機酸代謝異常症に体する理解と、検査機器の進歩は急速なものがある。このため今回最近の本邦における有機酸代謝異常症の実態を把握する目的で全国調査を行った。

研究方法

1990年より1999年11月までに経験した先天性有機酸代謝異常症を調査するために、調査依頼表を全国の医療機関に送付した。送付先は全国の大学病院などの医育機関、小児専門医療機関および300床以上で小児科を標榜している病院、合計639施設である。調査内容は疾患名、性別、生年、イニシャル、生命予後である。今回の調査ではアミノ酸代謝異常症にともなうものや糖尿病に見られるような二次的なものは対象から除外した。

研究結果

依頼した639施設のうち396施設より回答があった。回答率は62%であった。回答のあった396施設のうち、何らかの有機酸代謝異常症の症例を経験した施設は101施設であり回答のあった施設の約26%

であった。

1) 疾患別患者数：

疾患別の集計表を表1に示した。メチルマロン酸血症は65症例（男32，女33），プロピオン酸血症は30症例（男9，女21），ホロカルボキシラーゼ欠損症は10症例（男3，女7）であった。そのほかイソ吉草酸血症4症例，グルタル酸尿症II型4症例などの報告数が多かった。高乳酸血症は合計152症例の報告があった。診断名については原則的に報告された病名をそのまま使用したので、分類に不十分などところがあるが、いわゆるミトコンドリア脳筋症といわれている疾患群に含まれるものが多く報告された。そのほかピルビン酸脱水素酵素複合体の異常症に含まれる疾患も多く報告されている。今回の報告で特記すべきは脂肪酸代謝異常症の症例が数は少ないものの報告されていることである。

表1に多田らの報告の症例数も同時に記載した。多田らの調査の方法はわれわれのものとは多少異なるが、回答率も70%とほぼ同じである。全体の症例数は147症例から294症例と2倍以上の増多を示している。ことに高乳酸血症が66症例から151症例と大きく増多している。

2) 生命予後：

表1に生死についての調査結果を示した。同時に多田らの調査における結果も並記した。明らかにメチルマロン酸血症における生命予後については改善が認められている。プロピオン酸血症についてはその生命予後は今回も不良であった。高乳酸血症は診断分類が多田らの調査と大きく異なるので合計数のみ記載したが、生命予後の改善は認められない。報告された症例全体の死亡率は30%ときわめて高い。

3) 年時別発生頻度：

年次別発生頻度を代表的な疾患である、メチル

マロン酸血症，プロピオン酸血症，高乳酸血症について図1に示す。最近5年間でいずれの疾患も報告数が増多していた。

#### 4) 地域別患者数：

メチルマロン酸血症合計65症例の報告があった。各地方より各々，北海道0，東北8，関東15，中部4，近畿15，中国・四国9，九州14症例とほぼ全国からの報告が見られた。このほかの疾患においても地域的な症例の偏在は認められなかった。

#### 考察

15年前の多田らの報告に比べ，報告数が増多していることより，発見される先天性有機酸代謝異常症の症例は増多しているものと考えられた。なかでも高乳酸血症の際立った増多は，ミトコンドリア病にたいする理解が急速に進んだためと思われた。

年間の発生率を検討するため，最近5年間（1995-1999）の症例の集計を行った。メチルマロン酸血症4.6名/年，プロピオン酸血症1.6名/年，高乳酸血症 10.0名/年の発生率であった。これにアンケート回収率，全国の出生数などで

補正するとメチルマロン酸血症6.18名/100万人，プロピオン酸血症2.15名/100万人，高乳酸血症13.44名/100万人の疾患発生頻度と考えられた。

他の報告と比べ明らかに報告数の少ない疾患もあるので，今回の調査によっても多くの症例が集計もれになっていると思われる。おそらく本当の発生頻度はこれよりも高いものと考えられた。

今回の集計でも死亡率はきわめて高く，死亡にいたらないまでも重篤な心身障害を残している患者が多く存在するものと思われる。この点からみても有機酸代謝障害症はおおきな疾患負担を国民に与えているものと考えられた。

#### 結論

先天性の有機酸代謝異常症の発生頻度は，各疾患を合すると少なくとも2名/10万人以上と考えられ，その疾患負担はきわめて大きいものと考えられた。また疾患の発見の遅れによる疾患の重篤化も考え合わせて，この先天性有機酸代謝異常症をスクリーニングし発症以前に早期発見することは，きわめて有効であると考えられた。

図 1

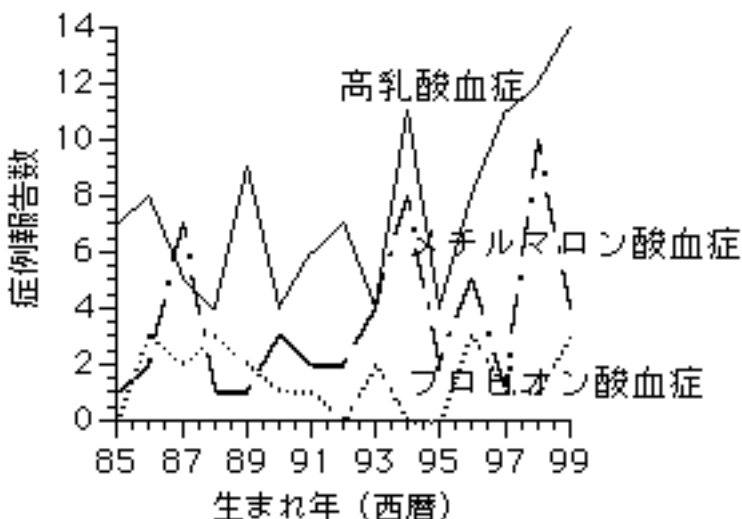


表 1

疾患名	1990-1999				1976-1984			
	症例数	生存	死亡	不明	症例数	生存	死亡	不明
メチルマロン酸血症	65	44	17	4	47	14	22	11
プロピオン酸血症	30	14	14	2	18	8	4	6
イソ吉草酸尿症	4	4	0	0	6	4	1	1
ホロカルボキシラーゼ欠損症	10	9	1	0	3	3	0	0
グルタル酸尿症1型	3	3	0	0	2	2	0	0
グルタル酸尿症2型	4	4	0	0	0			
ケトチオラーゼ欠損症	2	2	0	0	1	1	0	0
ジカルボン酸尿症	2	2	0	0	2	0	2	0
メープルシロップ尿症	1	1	0	0	0			
グリセロールキナーゼ欠損症	3	3	0	0	0			
メトロクロトニルC o Aカルボキラーゼ欠損症	1	0	0	1	0			
3-ヒドロキシ3-メチルグルタコン酸尿症	3	2	1	0	0			
アルカプトン尿症	2	2	0	0	0			
フルクトースジフォスファターゼ欠損症	1	1	0	0	0			
高シュウ酸尿症	1	0	0	1	0			
HMG-CoA リアーゼ欠損症	1	1	0	0	0			
小計	133				79			

表 2

高乳酸血症								
高乳酸血症	31				32			
ミトコンドリア脳筋症	26				5			
ミトコンドリア病KSS	3							
ミトコンドリア病MELAS	36							
ミトコンドリア病MARF	1							
ミトコンドリア病Liegh	18							
ミトコンドリア病Peason	3							
ピルビン酸脱水素酵素複合体異常症	21				16			
ピルビン酸カルボキシラーゼ異常症	1				5			
高乳酸血症coplex I異常症	1							
高乳酸血症CCO異常症	10				5			
NADH cytochrome c reductase異常症	1							
小計	152	97	50	5	66	41	23	2

表 3

脂肪酸代謝異常								
全身性カルニチン欠損症	2							
脂肪酸代謝異常疑い	1							
極長鎖脂肪酸脱水素酵素欠損症	1							
トランスロケース欠損症	1							
その他	4				2			
合計	294				147			