

心身障害児早期診断のための先天代謝異常スクリーニングの経験  
 ——有機酸代謝異常症、ムコ多糖症、複合糖質代謝異常症——

折居忠夫 山口清次 岐阜大学小児科  
 河野芳功 祐川和子  
 黄 光前 高橋幸利

I 緒言

心身障害児の原因の一つである先天代謝異常症のスクリーニングについて、岐阜大学小児科で検討し行ってきたスクリーニングの経験を報告し、心身障害児の早期発見、診断のためのスクリーニングのあり方について考察したい。

II 方法

(1) 有機酸代謝異常スクリーニング

我々は昭和59年1月～60年12月の2年間に、院内、岐阜大学関連病院および全国医療機関より773例のスクリーニング依頼を受けた。

表1に示す臨床項目をチェックして、リスクの高い小児の尿をガスクロマトグラフィー(GC)とガスクロマトグラフィー質量分析計(GC-MS)

表1 有機酸代謝異常スクリーニングのための臨床

チェック項目		有 無 不明		有 無 不明	
家族歴の異常	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	アシドーシス	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	アシドーシス	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
血族結婚	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	尿ケトン	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	尿ケトン	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
体重増加不良	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	高アンモニア血症	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	高アンモニア血症	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
発達遅滞	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	低血糖	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	低血糖	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
頻回嘔吐	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	高乳酸血症	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	高乳酸血症	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
意識障害	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	肝機能障害	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	肝機能障害	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
呼吸の異常	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	尿DNPH反応	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	尿DNPH反応	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
哺乳障害	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	塩化第2鉄反応	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	塩化第2鉄反応	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
トーン低下	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	貧血	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	貧血	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
けいれん	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	好中球減少	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	好中球減少	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
異常な体臭尿臭	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	血小板減少	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	血小板減少	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
外表奇形	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				

によって有機酸分析を行った。尿は0.299クレアチニン相当の量(1~3ml)を用い既報の方法<sup>1)</sup>によってオキシム-TMS誘導体化して分析し、GCおよびGC-MS解析には、我々の施設で開発してきた「GCデータ自動処理プログラム」、「GC-MSデータ自動処理プログラム」を用いた。

(2) 遺伝性ムコ多糖症(MPS症)のスクリーニング

MPS症スクリーニングには、表2に示すような臨床項目をチェックした。すなわち特異な顔貌、知能障害、肝脾腫、難聴、低身長、ヘルニア、角膜混濁、骨線異常など認める患者で最

表2 遺伝性ムコ多糖症の臨床チェック項目

診察日	氏名	昭和	年	月	日	歳
生年月日	親の氏名	有・無				
血族結婚	住 所	電話番号( ) -				
生下時の体重	身長	頭囲	胸囲			
現在の体重	身長	頭囲	胸囲			
大きな頭	側頭骨と前頭骨の鱗部の著明な膨隆					
大きな顔	手ざわりの粗い頭髪					
顔貌	ガルゴイル様顔貌					
赤褐色様の顔色	チアノーゼ					
上眼瞼の腫脹	大きな鼻孔、肉厚な鼻翼をもった鞍鼻					
厚い口唇	口は開けていることが多い					
歯は不整ですき間がある	高口					
短頸	幅広い胸					
胸郭の变形	心雑音					
胸椎の後彎	腰椎の前彎					
蒙古斑	腹部の膨隆					
肝 cm, 脾 cm						
腹直筋離開	膈ヘルニア					
鼠径ヘルニア	厚い皮膚					
X脚	O脚					
上腕は前腕に比して短かい	太い手関節					
手は幅広く、短かく、厚い	指は短かく、握手時に屈曲					
膝関節は軽度拘縮	太い膝関節と踝関節					
足指を完全に伸展できない	足指を完全に伸展できない					
関節の運動制限	肩, 肘, 手, 腕, 股, 膝, 踝					
知能障害	脳音呼吸					
角膜の混濁	難聴					
爪は丸く、バチ様	多毛					

家系図(血族結婚の場合記載して下さい。)

近5年間に全国医療機関よりスクリーニングを依頼された275例について検討した。

方法はMPSペーパースポット法の他、セルロースアセテートプレートを用いた一次元電気泳動による亜型診断を行った<sup>2)3)</sup>。

(3) 複合糖質代謝異常症(オリゴサッカライド-シス)のスクリーニング(オリゴ糖スクリーニング)

MPS症スクリーニングにひきつづいてオリゴ糖スクリーニングを行った。方法は、薄層クロマトグラフィー(TLC)による尿中オリゴ糖スクリーニングを行った<sup>4)</sup>。さらにCherry red spot, angiokeratoma など特異な臨床徴候の検査、直腸粘膜、骨髄における蓄積所見の検討、リンパ球や皮膚線維芽細胞の酵素測定などによって診断を行った。

### Ⅲ 結果

#### (1) 有機酸スクリーニングについて

最近2年間の依頼検体773例中35例の有機代謝異常症を診断した(プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、先天性乳酸血症、グルタル酸尿症I型、グリセロール尿症など)。表3に示すように年令別の異常発見頻度は新生児>乳児>学童 以上の順であった。またスクリーニ

表3 有機酸代謝異常スクリーニングにおける年令別異常発見頻度

	依頼患者総数	有機酸代謝異常
新生児	94	13 (13.8%)
乳児	194	11 (5.7%)
幼児	273	8 (2.9%)
学童以上	206	1 (0.5%)
(不明)	(6)	(2)
計	773	35 (4.6%)

ングを依頼するきっかけとなった臨床症状は、表4に示すように、原因不明の発達遅滞のみでは2/117例と頻度は低い。発達遅滞が存在する上に原因不明の急性発作(けいれんまたは低血糖、高アンモニア血症など種々の発作的生化学的異常があった症例では11/106とリスクの高くなる傾向があった。

#### (2) MPS症スクリーニング

最近5年間に全国医療機関よりスクリーニ

表4 有機酸代謝異常スクリーニングにおける分析依頼理由と異常発見頻度

分析依頼理由	分析依頼数	異常発見数(率%)
発達遅滞のみ	117	2 (1.7)
発達遅滞+急性発作	106	11 (10.4)
新生児例	94	13 (13.8)
新生児+急性発作	65	11 (16.9)
総数	773	34 (4.4)

表5 MPS症、オリゴ糖スクリーニングにおける年令別異常発見頻度

年令	分析依頼数	異常発見(率%)
MPS症スクリーニング		
乳児(~1才)	37	3 (8.1)
幼児(~6才)	94	37 (39.4)
学童(~15才)	67	32 (47.8)
大人(15才~)	33	18 (54.5)
(不明)	41	17
計	275	107 (38.9)
オリゴ糖スクリーニング		
乳児(~1才)	34	1 (2.9)
幼児(~6才)	45	3 (6.7)
学童(~15才)	31	1 (3.2)
大人(15才~)	20	2 (10.0)
(不明)	27	1
計	157	8

ング依頼を受けた275例中107例のMPS症を診断した。その年令分布は表5に示すように大人、学童、幼児など比較的年長になってから診断されるケースが多かった。本症を疑う臨床所見は、前述のように独特の顔貌、肝脾腫、知能障害など比較的特異な臨床所見が明りようになってから依頼されるケースが多かった。

#### (3) オリゴ糖スクリーニング

MPS症スクリーニングで異常を認めなかった症例について尿中オリゴ糖分析に進んだが、表5に示すように157例中8例の異常症を診断した。

### Ⅳ 考 按

現在わが国で計6疾患について新生児スクリーニングが行われているが、これらは先天代謝異常症の一部にすぎない。これら以外の疾患について我々の施設で行ってきたスクリーニングの経験を報告した。

GCとGC-MSを応用した有機酸代謝異常スクリーニングは、設備費、維持費などの問題もあり本邦ではまだ一般化しているとはいえないが、スクリーニング依頼を受けた773例中35例

の異常児を発見した。また異常の発見された小児の年齢からみて、本症スクリーニングは特に乳幼児期にその意義は大きいと思われた。また分析依頼理由として、単なる発達遅滞のみでは異常発見頻度は低い、発達遅滞に原因不明の発作(けいれんや、アドーシス、低血糖などの発作)が加わっている場合には、異常の頻度は高かった。

次にMPS症とオリゴ糖スクリーニングにおいては、有機酸代謝異常症に比べると特異な臨床徴候を有することが多いので、一般診療の場でこれらへの知識を念頭におくことは重要である。

MPS症スクリーニングは、従来一般に行われてきた方法では偽陽性、偽陰性が多かった。その点我々の施設で採用してきたMPSペーパー法はきわめて信頼性の高い方法であった。またこれに併用して行った一次元電気泳動によってMPS症の大半の亜型診断が可能であった。これらを指標にして酵素測定を行なうことで効率的に診断できた。

オリゴ糖スクリーニングに関しては、現在のところ、理想的なスクリーニング法はまだ確立されていない。我々はTLOによる尿中オリゴ糖分析とともに、臨床徴候、蓄積所見、さらには酵素測定によって診断したが、今後より簡便で精度の高いスクリーニング法の開発が望まれる。

心身障害児の原因として先天代謝異常症の個々の疾患の患者数は、例えば周産期障害などに比べると多いとはいえない。しかしその疾患の種類は多岐にわたるので全体の数としては少なくないと思われる。このため簡便で患者の負担の少ない方法によって、1回の検査でできるだけ多くの疾患を対象にできるスクリーニングが理想的である。この意味で我々の検討してきた方法は検体として主に患者の負担の少ない尿を用い、できるだけ多くの疾患を対象にした。

また今回報告したスクリーニングを"マススクリーニング"にまでおろすことは、現在のところ諸事情から容易でないかもしれない。しかしそれぞれのタイプの臨床所見の特徴を理解し

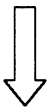
た上で撰択的スクリーニングを行うことによって、効率的にできると思われる。我々の経験でも、表1, 表2に示したような臨床チェック項目による臨床的スクリーニングの後依頼された症例では、異常症の発見される頻度は高い傾向があった。

#### 参考文献

- (1) 山口清次ら：臨床小児医学，33(2)：73-81，1985
- (2) Huang, K., Sukegawa, K. and Orii, T. : Clin. Chim. Acta, 151:141-146, 1985
- (3) Huang, K., Sukegawa, K. and Orii, T. : Clin. Chim. Acta, 151:147-156, 1985
- (4) Humbel, R. and Collart, M. : Clin. Chim. Acta, 60:143-145, 1975



**検索用テキスト** OCR(光学的文字認識)ソフト使用  
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



## 1 緒言

心身障害児の原因の一つである先天代謝異常症のスクリーニングについて、岐阜大学小児科で検討し行ってきたスクリーニングの経験を報告し、心身障害児の早期発見、診断のためのスクリーニングのあり方について考察したい。