

ホモシスチン尿症の新生児マス・スクリーニングと診断に関する問題

— マスクリーニングで発見されなかった症例に関するアンケート調査結果 —  
(分担研究：現行マススクリーニング対象疾患の精査上の問題点に関する研究)

武田英二，伊藤道徳，内藤悦雄，黒田泰弘

**要約** 現行マススクリーニング法で発見されなかったホモシスチン尿症の症例を把握すること，および診断法を評価する目的で全国的マススクリーニング体制確立後に診断されたホモシスチン尿症患者の精査機関受診時期および診断時期に関するアンケート調査を行った。生存している15例のうちスクリーニング陰性は1例であった。14例の精査機関への受診は比較的早期であった(生後17日から60日)。9例は1ヶ月以内に診断された。診断に1カ月以上を要した5例のうち4例では新生児期に尿中ホモシスチンが検出されなかった。以上よりホモシスチン尿症のマススクリーニング法よりむしろ診断法の改善が重要であることが示唆された。

**見出し語：ホモシスチン尿症，先天代謝異常症，マススクリーニング**

**緒言**

ホモシスチン尿症の新生児マススクリーニングは血中メチオニン濃度をガスリー法で測定することにより行われている。しかしホモシスチン尿症患者でありながら新生児期にメチオニン濃度が正常値を示したり，またホモシスチン尿が認められない症例が報告されている<sup>1) 2)</sup>。そこで現行のスクリーニング法で発見されなかった症例を把握すること，および診断法を評価する目的で，全国的マススクリーニング体制確立後に診断されたホモシスチン尿症患者の精査機関受診時期および診断時期に関するアンケート調査を行った。

**研究対象および方法**

全国の100床以上の公立病院で小児科のあ  
徳島大学小児科

る1,030施設に対して調査を施行した。アンケート調査項目は1977年以後に診断されたホモシスチン尿症患者の生年月日，年齢，マススクリーニング受検の有無と受けたときの結果，精査機関への受診年月日とそのときの年齢およびホモシスチン尿症と診断された年月日とそのときの年齢である。

**結果**

- 1) アンケートは1,030通のうち776通が回収された。回収率は75.3%であった。
- 2) マスクリーニング受検者の中で1977年から1991年までにホモシスチン尿症と診断されたのは18例であった。そのうち1例では血中メチオニン濃度が1mg/dlで，陰性であった。本症例は兄がホモシスチン尿症であ

たことから2歳6カ月に精査機関を受診して診断された。あとの17例では血中メチオニン濃度は増加し、陽性を示した。そのうち3例は生後39日、52日および53日に肺出血または肺梗塞で死亡した。

現在まで生存している14例の精査機関への受診年齢は、生後17日から60日(29.1±12.0日)であったが、診断時年齢は生後17日から6歳2カ月(255±572日)であった。

3) 14例のうち精査機関受診後1カ月以内に診断されたのは9例で、生後17日から60日(28.7±12.2日)に診断された。一方、診断までに1カ月以上を要したのは5例で生後3カ月から6歳2カ月(662±811日)に診断された。

4) 診断までに1カ月以上を要した5症例の臨床所見を表に示した。尿中ホモシスチン検査結果が不明である1例を除く4例ではニトロプルシド反応あるいはアミノ酸分析機を用いても新生児期に尿中ホモシスチンを検出することができなかった。しかし精査機関への受診を継続しなかった1症例(KT)を除く4例では診断確定前の乳児期早期から治療が行われており、知能障害の発生は予防されていた。これらの症例では経過中でのチャレンジテストによる尿中または血中ホモシスチンの検出によりホモシスチン尿症と診断された。

#### 考察

本調査において、マススクリーニングで高メチオニン血症を指摘された症例は比較的早期に精査機関を受診している。しかし14例中5例(約36%)が診断されるまでに1カ月以上を要した。このことは、これらの症例では尿中ホモシスチンが検出されなかったことが原因であった。新生児期にはメチオニンをホ

モシステインに代謝する活性が低く、ホモシステインをメチル化してメチオニンに代謝する活性が高い。このため新生児症例では成人の患者に比してメチオニンが高値でホモシステインは低値である。

また現在行われているマススクリーニングでホモシスチン尿症として発見されなかった症例は1例であった。しかしスクリーニングシステム確立前に誕生したホモシスチン尿症患者には20歳以後に診断された例もあるのでスクリーニングで見逃された症例が、まだ診断されていないことも考えられる。さらにMuddらの調査<sup>3)</sup>ではB6反応型と不応型の比率はほぼ同率であること、高メチオニン血症のない症例の84%がB6反応型であったこと、および日本の症例でB6反応型がみつからないことなどから、本邦でもB6反応型の患者が発見されていないことが考えられる。

したがって本症を早期診断するためには血中ホモシステイン濃度の測定が有用と考えられる。しかしホモシステインは血液を室温放置したり、血清を凍結すると血清蛋白と結合する<sup>4)</sup>。したがって正確な血中ホモシステイン濃度を測定するためには直ちに除蛋白上清を得るか、ホモシステインを血清蛋白から遊離させる処理を行ったのちに測定することが必要である<sup>5)</sup>。

以上のことから、現在行われている濾紙血を用いたスクリーニングで発見されない症例をなくし、さらに精査機関で診断するためには血清蛋白に結合したホモシステインを含む総ホモシステインを測定するシステムを確立することが重要であると考えられた。

#### 文献

- 1) Levy, H. L., Adv. Hum. Genet. 4:

- 38-41,1973.
- 2) Watanabe, T. et al., Eur. J. Pediatr. 146:436-438,1987.
- 3) Mudd, S. H. et al., Am. J. Hum. Genet. 37:1-31,1985.
- 4) 渡辺俊之他, 日児誌92:1270-1274,1988.
- 5) 武田英二他, 厚生省心身障害研究:代謝疾患・内分泌疾患等のマス・スクリーニング, 進行阻止及び長期管理に関する研究班平成2年度研究報告書, 129-132,1991.

診断までに1カ月以上要した症例

症 例	Y T	H K	N Y	K T	K Y
性	女	男	男	男	男
年 齢	4歳	8歳	10歳	11歳	11歳
受診時年齢	26日	19日	30日	60日	35日
診断時年齢	6カ月	3カ月	1歳	6歳	7カ月
血中メチオニン 濃度(mg/dl)	14	23	13	12	20
尿中ホモシスチン (検査方法)	陰性 (アミノ 酸分析)	陰性 (アミノ 酸分析)	不明	陰性 (アミノ 酸分析)	陰性 (ニトロプル シド反応)
DQ/IQ (検査時年齢)	108 3歳	94 5歳	100 6歳	20 6歳	106 42日
治療開始時期	3カ月	3カ月	30日	6歳	42日



## 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



要約 現行マススクリーニング法で発見されなかったホモシスチン尿症の症例を把握すること,および診断法を評価する目的で全国的マススクリーニング体制確立後に診断されたホモシスチン尿症患者の精査機関受診時期および診断時期に関するアンケート調査を行った。生存している 15 例のうちスクリーニング陰性は 1 例であった。14 例の精査機関への受診は比較的早期であった(生後 17 日から 60 日)。9 例は 1 ヶ月以内に診断された。診断に 1 カ月以上を要した 5 例のうち 4 例では新生児期に尿中ホモシスチンが検出されなかった。以上よりホモシスチン尿症のマススクリーニング法よりむしろ診断法の改善が重要であることが示唆された。