

メープルシロップ尿症のマス・スクリーニングの効果評価に関する研究
〔分担研究：マス・スクリーニングのテクノロジーアセスメントに関する研究班〕

日本大学医学部小児科 大和田 操

〔要 約〕

新生児期に神経症状および呼吸障害など重篤な症状を示す先天性アミノ酸代謝異常症、メープルシロップ尿症に対しては早期発見のための新生児マス・スクリーニングが欧米ならびに我が国で行われており、過去数十年の成績が集積しつつある。そして、本症のスクリーニングは臨床的に有用であることが明らかにされたが、疫学的な見地から本症のスクリーニングを吟味した報告は極めて稀であり、今後はより広い見地から、本症のスクリーニングの位置づけを総合的に吟味する必要があるものと考えられた。

見出し語：メープルシロップ尿症 (MSUD)

ガスリー法, 血中ロイシン

〔研究目的〕

1977年から我が国で公費により開始された先天性代謝異常症の新生児マス・スクリーニング (以下スクリーニング) において、1990年までの14年間に発見されたメープルシロップ尿症 (maple syrup urine disease, MSUD) は31例である。これらの症例は厚生省心身障害研究、マス・スクリーニング研究班で追跡調査されており、個々の症例の転帰が明らかにされている。我が国におけるMSUDのマス・スクリーニングの効果評価を行うことが本研究の目的である。

〔研究方法〕

マス・スクリーニングの効果については、

臨床的、疫学的、更には経済的な評価を行って総合的に判定することが必要であるが、本研究では、米国の予防医学評価委員会の方法に従い、本年度はまずMSUDのスクリーニングに関して報告された文献の評価を中心に検討した。文献検索は、欧文論文については“MEDLINE”を、邦文論文については“医中誌”を使用して行った。

〔結 果〕

1. 文献レビュー

MEDLINEを使用し、MSUDとマス・スクリーニングとをkey wordsとして検索した結果、1982～1992年に21件の文献が得られたが、その中でマス・スクリーニング成績、長

期追跡結果，経済的効果について記載された論文および，我が国のスクリーニング成績についての邦文論文は以下のとおりである。

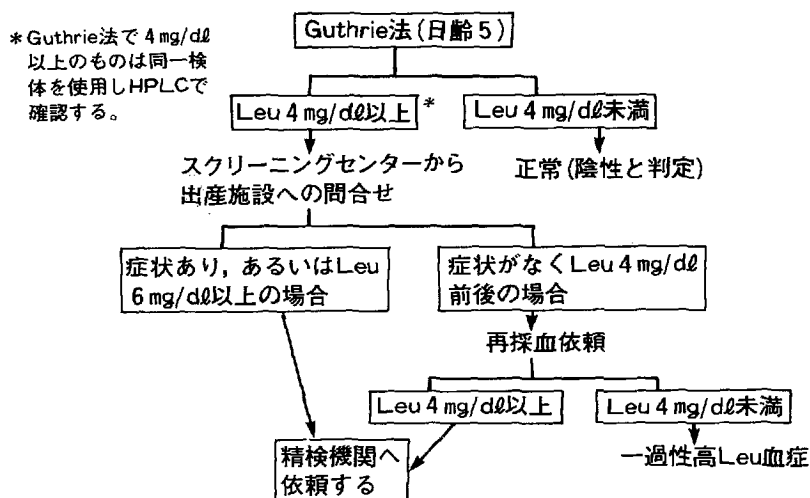
- 1) Eddy, D.M.: Int. J. Technol. Assess. Health Care, 5, 485 - 501, 1989
- 2) Danner, D.J, Elsas II, L.J.: In the Metabolic Basis of Inherited Disease (Eds. Scriver, C.R. et al) 7th ed. pp.671~692, McGraw-Hill, 1989.
- 3) Sardharwalla, I.B, Wraith, J.E.: J. Inher. Metab. Dis. 12, Suppl 1, 55 - 63, 1989
- 4) Fox, J.G.: Can. Med. Assoc. J. 137, 883 - 888, 1987
- 5) Tiwary, C.M.: Clin. Pediatr. Phila. 26, 349-354, 1987
- 6) Mathias. D. Bickel, H.: Eur.J. Pediatr. 145, 310 - 312, 1986
- 7) Tada, K. et al: Eur. J. Pediatr. 142, 204 - 207, 1984

- 8) Bachmann, C, Colombo, J.P.: J. Inher. Metab. Dis. 5, 3-5, 1982
- 9) 大和田 操, ほか: 日本先天代謝異常学会雑誌 8, 41~45, 1992
- 10) 青木菊麿, 伊藤教子: 特殊ミルク情報 24号, 25 - 28, 1992
- 11) 青木菊麿: 小児科 33, 1~9, 1992
- 12) 青木菊麿: 小児内科 23, 1887 - 1891, 1991
- 13) 大和田 操: 小児医学 22, 278 - 296, 1989
- 14) 近藤和喜夫ほか: 小児科臨床 35, 2905-2912, 1982

以上の文献を参考にして，MSUDのスクリーニングについての効果評価を行った。

2. スクリーニングの効力 (Efficacy of screening tests)

米国におけるMSUDの頻度は約8万から30



MSUDのマス・スクリーニング方法

万人に1例と云われており（文献2），ヨーロッパからも、ほぼ同様な報告（文献2, 3, 6）がある。一方、我が国では1977年から本症のスクリーニングが開始され、現在は全国的に図1のような方法でスクリーニングされている。その結果、1990年までの16年間に31例が発見された（文献7, 11～13参照）。

このことから、我が国では少なくとも年間2例の本症の発生があると計算されるが、スクリーニング開始以前に報告された症例は自験例を含めて6例のみであり（文献14）、しかも、全例が不幸な転帰を辿っていることから、スクリーニング以前には、本症と診断されないままに原因不明の乳幼児死亡として処理された例が少なくないものと考えられる。

ところで、図1に示した方法で施行されている我が国のスクリーニングにおいては、これまでに2例の見逃し例が存在することが明らかにされているが（文献11）、両者ともに間歇型に属する症例で、新生児期には血中ロイシンの上昇を認めなかったために見逃され、後に症状を呈して本症と診断された例である。一方、疑陽性率については、年間約10万検体のスクリーニングを行っている東京都予防医学協会の成績が報告されている。即ち、上記施設では1977年から1991年までに約

約148万件のスクリーニングを行い、MSUDの疑いで再採血を依頼した例が487件あり、最終的に患者と診断されたのは1例であった。即ち、本症のスクリーニングにおける疑陽性率は、約0.03%と計算される（これらの報告は、東京都予防医学協会の事業年報に毎年記載されている）。以上の結果から、我が国で行われている濾紙血ロイシン測定によるMSUDのスクリーニングにおける感度（sensitivity）、および特異度（specificity）は極めて良いと判定される。

3. 早期スクリーニングの効果（Effectiveness of early detection）

DannerとElsas IIは、スクリーニング施行時と非施行時の本症患者の予後を比較し、表1のように報告した（文献2）。また、Eddyも、スクリーニングによってMSUDの生命および知能の予後は明らかに改善されていると判定している（文献1）。

4. 臨床的介入による効果

マス・スクリーニングで発見されたMSUDの長期追跡は、前述のように厚生省研究班によって行われ、診断時からの各症例の経過が詳しく報告されており（文献9～13）、生存例で知能指数あるいは発達指数（IQ/DQ）が報告されている22例では11例のIQ/DQが85

MSUDの予後—診断時期による差—

症例数	出生時期	診断, 治療時期		酵素活性 (残存%)	転 帰		IQ/DQ	
		<1か月	>1か月		生存	死亡	>90	<90
10	1965—1980	3	7	5.1±5.4 (0~16)	6	4	2	4
10	1981—1986	10	0	6.2±5.4 (2~17)	10	0	7	3

以下であり、早期発見されたフェニルケトン尿症（PKU）の知能予後に比較して明らかに低いものの、早期治療によってその50%の知能発達は正常域に維持されている（文献11, 12）。また、学童期に達した症例の追跡調査では、10例のIQの平均±SDは71±23,最大103,最小35と報告され、PKUに比べて低いものの、学校生活の調査を行った16例では11例が問題ないと回答しており、このような結果は、MSUDに対する早期治療の効果と結論できる（文献10）。

しかし、我々が経験したように、軽症型と診断され、正常の発達を保っている症例であっても、感染罹患時には重篤な急性発作を生ずる場合があり、MSUDの管理は容易でないことも示されている（文献9, 13）。

5. マス・スクリーニングにおける費用便益
筆者らが1988年に行った我が国のマス・スクリーニングの費用便益における試算では、当時施行されていたスクリーニング6項目を対象として計算した結果、表2のように全体としてスクリーニング施行時の費用と非

施行時の費用の総額との比は1:3.3であり、スクリーニングでは有用と判定された。しかし、MSUDのみを対象としてスクリーニングを行った場合には、費用便益は負になることも明らかであった。同様な報告は欧米からも認められる（文献3, 5）。

〔考 察〕

以上、MSUDのスクリーニングの効果評価を、米国の予防医学評価委員会の方法に従って、これまで文献に報告されたデータを対象として行った。費用便益についての検討はあくまでも概算であり、次年度以後により詳しい計算を行う必要があるが、経済的には、MSUDのスクリーニングは負の効果しか示さないと考えられる。

しかし、欧米からの報告でも、また、我が国の成績でも、早期発見して、臨床的介入を速に行うことによって、MSUDの生命および知能予後は明らかに改善されることが示された。即ち、MSUDの新生児スクリーニングは、臨床的に有効と結論できるものと考え

マス・スクリーニングの収支バランス

(A) <u>マス・スクリーニング施行時の費用(×10⁶円)</u>		
スクリーニング費用(1944円×135万人)	=2624.4	
患者の診断, 治療費の総額(表3)	1234.4	
計	3858.8	(A)
(B) <u>マス・スクリーニング非施行時の費用の総額(×10⁶円)</u>		
在宅治療および施設入所にかかる総額	12,866	(B)
(C) <u>収支バランス(B-A)</u>		9007.2×10 ⁶ 円
		(A : B = 1 : 3.3)
(即ちスクリーニングを行った場合診断と治療に要する費用が約 $\frac{1}{3}$ ですむ計算になる)		



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〕

新生児期に神経症状および呼吸障害など重篤な症状を示す先天性アミノ酸代謝異常症,メープルシロップ尿症に対しては早期発見のための新生児マス・スクリーニングが欧米ならびに我が国で行われており,過去十数年の成績が集積しつつある。そして,本症のスクリーニングは臨床的に有用であることが明らかにされたが,疫学的な見地から本症のスクリーニングを吟味した報告は極めて稀であり,今後はより広い見地から,本症のスクリーニングの位置づけを総合的に吟味する必要があるものと考えられた。