

ホモシスチン尿症に対する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・アセスメントの評価方法
に関する研究)

武田英二

要約 ホモシスチン尿症の新生児マス・スクリーニングに関する文献の研究設定について批判的吟味を行い、マス・スクリーニングの効能と早期発見の効果について検討した。スクリーニング法の感度は0.944で、特異度は0.999であった。本症が新生児期に発見されて早期より食事療法が行われれば、知能障害を予防できて良好な経過をとることが明らかとなった。このような治療効果に関する本邦および国際的調査の文献はいずれも米国予防医学Task forceのII-3、すなわち介入の有無を問わない多様な時系列研究による根拠を有していた。したがって評価に基づく勧告は、分類のAすなわちホモシスチン尿症の新生児マススクリーニングの実施を特に推薦すべき条件を満たす優れた根拠があると考えられた。

見出し語：ホモシスチン尿症、マススクリーニング、先天代謝異常症

緒言

ホモシスチン尿症の日本での頻度は105万人に一人である¹⁾。ピリドキシン(B6)に対する反応によってB6反応型とB6非反応型に分類される。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。さらに尿中ホモシスチンも検出されない²⁾。したがって現在、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徳島大学病態栄養

より行われている。血中メチオニン濃度が2.0mg/dl以上の陽性例の中には一過性、肝障害によるものが大部分を占め、さらにメチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症もありシスタチオン合成酵素欠損症は極めて稀である。そこでホモシスチン尿症に対する新生児マススクリーニングの効果評価を行った。

研究方法

ホモシスチン尿症およびマススクリーニングをキーワードとして

1980年から1993年の文献をMEDLINEおよび医学中央雑誌CD ROM版を用いて検索した。さらに関連資料から文献を収集した。そのうえで10編の研究設定と批判的吟味を行い、検査の効能と早期発見の効果について検討した。

結果

1, 本邦でのマススクリーニングの結果^{1, 3, 4, 5, 6)}

a, マス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未満で、陰性であった。したがってスクリーニング法の感度は17/18で0.944であった。また本症は厚生省児童家庭局母子衛生課からの発表では114人が発見されていることになっていることから、偽陽性は97名と考えられる。また総受検者数は19,902,039人であることからスクリーニング法の特異度は0.99995であった。

b, スクリーニングの結果が陰性であった症例では、兄がホモシスチン尿症であったことから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、陽性であった。中間型と思われる1例を除いて全てB6非反応型であった。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。

c, 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。

d, 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。診断までに1カ月以上を要したのは5症例で、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器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症例を除く4例では診断確定前の乳児期早期から治療が開始されていた。これらの症例では経過中のチャレンジテストによって尿中または血中ホモシスチンが検出され、ホモシスチン尿症と診断された。

2, マススクリーニングの国際的調査結果

Muddらによるホモシスチン尿症に関する国際的調査⁷⁾では、529例の内 231例(43.7%)はB6反応型、231例(43.7%)はB6非反応型、67例(12.7%)は中間型であり、B6反応型とB6非反応型の比率はほぼ同率である。このうち高メチオニン血症のない症例の84%がB6反応型であった。一方、新生児マススクリーニングに

よって発見された55例の内43例(78.2%)がB6非反応型、7例(12.7%)がB6反応型、5例(9.1%)が中間型で大部分がB6非反応型である⁸⁾。さらにB6反応型では生後1週の血中メチオニン濃度は上昇していないが、4週目には上昇していた⁹⁾。

これらの結果からB6に反応するホモシスチン尿症は見逃されていることが考えられる⁷⁾。本邦での新生児マススクリーニングでもB6反応型がみつかっていないことから、B6反応型の患者が診断されていないことが考えられる。

3, 本邦でのマススクリーニングにより発見された患者の治療効果^{1, 3, 4, 6}

本症は血栓症が予後を最も左右するといわれている。死亡した3例の直接の死因は広範な肺の血栓症であり、いずれも治療開始直後か、あるいは治療が行われていない症例であった。発見後、早期にメチオニン制限食事療法を施行され(1カ月以内は10例、2カ月以内は2例)、その後も治療が継続されている症例のIQ/DQは10例では 96 ± 12 (74~110)および他の2例では正常と報告されており、良好な知能発達を示していた。

知能障害をおこしたのは2例で、1例は高メチオニン血症としてフォローされていたが精査機関への受診を継続しなかった症例で、5歳で水晶体摘出手術、6歳で右片麻痺をおこし、IQは20以下を示した。他の

1例は乳児期に転居などが原因で治療が不十分となった症例で9歳時に水晶体脱臼のため眼科的手術を受けており、IQは34で養護学級に通っている。

また新生児期の血中メチオニン濃度が1.0mg/dl未満であり、診断・治療開始されたのが2歳6カ月であった女児のIQは3歳5カ月時で57であった。一方、スクリーニングで発見されていた兄のIQは5歳8カ月で95であった。4, マススクリーニングにより発見された患者の治療効果に関する国際的調査結果^{7, 10)}

治療を受けなかったホモシスチン尿症患者の自然経過をB6反応型とB6非反応型にわけて比較すると、平均の知能指数は前者では79、後者で57であり、水晶体脱臼の頻度は10歳の時点で前者55%、後者82%、血栓症の発現は15歳の時点で前者12%、後者27%、椎体の骨粗しょう症は前者36%、後者64%であり、30歳の時点で死亡は前者4%、後者23%である。このようにB6依存型のホモシスチン尿症は経過が良好で治療も容易である。

スクリーニングで発見されたB6反応型のうちの77%あるいは81%が正常の知能発達を示しているが、症状または同胞検索で発見されたB6非反応型では正常の知能を示したのは9%にすぎなかった。さらにメチオニン制限食により早期治療されたB6非反応例のIQは 94 ± 4 であり、治療が遅

れた症例に比して35ポイントも良好であった。さらに血栓も予防された。以上の結果から、マススクリーニングにより早期発見され、食事療法を行うことにより知能障害および血栓症を予防できるものと結論される。

考察

わが国の症例は大部分がB6非反応例であるが、新生児期に発見されて食事療法が開始されれば、知能障害がなく良好な経過をとることが明らかとなった。このようにホモシスチン尿症に対する治療法および治療効果はほぼ確立しているといえる。本症の頻度は105万人に1人と低いが、B6反応型を発見するための確実なスクリーニング法（例えば蛋白結合型ホモシステイン測定法など）を開発することにより、より多くの患者が発見されるであろう。さらに高メチオニン血症を呈する他の疾患と鑑別する鋭敏な診断法の開発が重要と思われる。

研究設計と批判的吟味を行った本邦および国際的調査の治療効果に関する文献^{1,3,4,6,7,10)}はいずれも米国予防医学Task forceのII-3、すなわち介入の有無を問わない多様な時系列研究による根拠を有している。したがって評価に基づく勧告は、分類のAすなわちホモシスチン尿症の新生児マススクリーニングの実施を特に推薦すべき条件を満たす優れた根拠があると考えられる。

以上のことを考慮したうえでホモシ

スチン尿症の新生児マススクリーニングは実施継続させることが必要であろう。

文献

- 1) 青木菊麿、小児科 33: 1, 1992
- 2) Watanabe T, et al, Eur J Pediatr 146: 436, 1987
- 3) 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 平成3年度研究報告書 p149
- 4) 長谷豊、同上 平成2年度研究報告書 p13
- 5) 厚生省児童家庭局母子衛生課、特殊ミルク情報 25: 98, 1992
- 6) 青木菊麿、伊藤教子、特殊ミルク情報 24: 25, 1992
- 7) Mudd SH, et al, Am J Hum Genet 37: 1, 1985
- 8) Mudd SH, et al, The Metabolic Basis of Inherited Disease. Scriver CR, et al(eds), 6th ed. New York, McGraw-Hill, 1989, p693
- 9) Levy HL, et al, Inherited Disorders of Sulfur Metabolism. Carson NAJ, Raine DN(eds): London, Churchill Livingstone, 1971, p235
- 10) Pullon DHH, Neonatal Screening of Inborn Errors of Metabolism. Bickel H et al eds, Springer-Verlag 1980, p29



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 ホモシスチン尿症の新生児マス・スクリーニングに関する文献の研究設定について批判的吟味を行い、マス・スクリーニングの効能と早期発見の効果について検討した。スクリーニング法の感度は0.944で、特異度は0.999であった。本症が新生児期に発見されて早期より食事療法が行われれば、知能障害を予防できて良好な経過をとることが明らかとなった。このような治療効果に関する本邦および国際的調査の文献はいずれも米国予防医学 Task force の II-3、すなわち介入の有無を問わない多様な時系列研究による根拠を有していた。したがって評価に基づく勧告は、分類の A すなわちホモシスチン尿症の新生児マススクリーニングの実施を特に推薦すべき条件を満たす優れた根拠があると考えられた。