

ムコ多糖症スクリーニングの効果評価  
(分担研究：スクリーニングの評価に関する研究)

祐川和子 岩田晶子 折居忠夫 久繁哲徳\*

**要約：** ムコ多糖症マススクリーニングの効果評価を目的として、国内外の文献検索と本邦患者の追跡調査を行った。その結果を基に疾患の負担（発生頻度、確定診断時年齢、死亡時年齢）と1,9-dimethylmethylen blue (DMB)を用いたスクリーニング方法の有効性について検討した。①本邦ムコ多糖症患者の確定診断時の平均年齢は、Hurler:3歳2か月、Hunter（重症型）:5歳10か月、Sanfilippo:11歳9か月、Morquio:12歳2か月であった。骨髄移植治療で効果が期待されているのは2歳以下であり、それ以前に診断されている例は極めて少ないことが明らかとなった。②文献検索によるDMBを用いたムコ多糖症のスクリーニング法の報告は3報あり、“診断的検査”としての結果は感度:1.00, 特異度:0.94-1.00であった。しかしこれらの文献は有用なデータを提示しているが、“スクリーニング法”の有効性を証明できる強力な証拠とはなりえなかった。したがってスクリーニング検査法の有効性の評価は現在準備中である5施設によるパイロットスタディの結果を基に吟味する予定である。

見出し語：ムコ多糖症、マススクリーニング、効果評価

**研究方法**

mucopolysaccharidosis(ムコ多糖症)と mass screening(マススクリーニング)、 screening(スクリーニング)の掛け合わせをキーワードとしてMEDLINE および JICSTにて文献検索し、さらに関連文献

を収集した。また岐阜大学小児科で確定診断した266例を対象に、予後調査を行った。

岐阜大学小児科

\*徳島大学衛生学

表2 ムコ多糖症の確定診断時の年齢

(1978-1994 岐阜大学小児科)

型	酵素診断 (例数)	診断時年齢	
		平均 (才)	範囲 (才)
MPS I Hurler	18	3.1	0.8-11.3
Scheie	16	31	9-60
H/S	3	16.9	2.3-28
MPS II 重症中間型	123	5.8	0.5-31
軽症型	10	19.6	6.5-37
MPS III A	23	12	0.1-27
B	22	10.1	1.3-19
C	8	13.3	8-37
MPS IV	36	12.3	0.5-36
MPS VI	3	3.3	1.3-5.5
MPS VII	4	7.5	0.1-24
総数	266		

表1 ムコ多糖症の発生頻度

	カナダ (British Columbia)	イギリス	イスラエル (Ashkenazi Jews)	オランダ
MPS I (Hurler)	1:144,000			
(Scheie)	1:600,000			
MPS II	1:110,000	1:132,000	1:34,000	
MPS III A	1:325,000			1:24,000
B				
C				
D				
MPS IV	1:216,000			
MPS VI				
MPS VII				
Total		1:25,000-30,000		

## 研究結果

### 1. 文献検索

英文: MEDLINE(1985-1994) : 21件

和文: JICST(1987-1994) : 0件

検索論文の中にムコ多糖症マススクリーニング実施成績や追跡調査の報告例はなかった。DMBを用いたスクリーニング法の検討論文は3編報告されていたのでこれらを批判的に吟味した。

### 2. 発生頻度

①世界の発生頻度: 表1に疫学調査、追跡調査による世界の発生頻度を示す。ムコ多糖症全体では1:25,000-30,000と推測されている<sup>(1,2)</sup>。

②日本の発生頻度: 本邦のムコ多糖症の発生頻度に関する調査報告は無い。そこで岐阜県をモデルとして頻度予測を試みた。1978-1994に生まれ、岐阜大学小児

科で確定診断された岐阜県の患児は6例であった。この16年間の岐阜県の出生総数は371,012名であり、単純に比を取ると1:62,000となる。しかし成人になってから診断されるScheieなどの軽症例や見逃し例の存在も十分に予測されるので、より高頻度に発生していることが推測される。

### 3. 確定診断時の年齢

表2に患者266例の酵素診断時の年齢を示す。各亜型の平均年齢はHurler(重症型):3歳2か月、Hunter(重症型):5歳10か月、Sanfilippo A, B, C :11歳9か月、Morquio (軽症型2例を含む):12歳2か月であった。また軽症型のScheie, Hunterはそれぞれ31歳、16歳7か月とより高齢時に診断されていることが明らかとなった。

表3 ムコ多糖症の予後 (1978-1994 岐阜大学小児科)

型	生存例の年齢 (才)		死亡例の年齢 (才)	
	平均	範囲	平均	範囲
MPS I (Hurler)	4.8	1.4-12.8 (n=6)	2.3	2-2.9 (n=4)
(Scheie)	37.1	14-66 (n=10)	46.5	46-47 (n=2)
(H/S)	6	6 (n=1)	31.9	(n=1)
MPS II (重症中間型)	10.6	1.9-32 (n=53)	11.1	5-19 (n=6)
(軽症型)	31.5	8.7-50 (n=4)	34.5	31-38 (n=2)
MPS III (A,B,C)	17.3	3.7-30 (n=22)	17.5	12-23 (n=6)
MPS IV	20	4.8-39 (n=18)	21.6	15-33 (n=3)
MPS VI	5.5	4.7-6 (n=2)		(n=0)
MPS VII		12.8-36 (n=3)		(n=0)
総数		(n=119)		(n=24)

表4 DMB法による診断検査法

文献	検体数	患者数	感度	特異度
Whitley	58	41	1.00	1.00
De Jong	431	26	1.00	0.94
Panin	91	11	1.00	1.00

#### 4. 生存期間

酵素診断がなされた266例中143例の予後調査結果を表3に示す。特に重症型の生命予後は悪く、早期治療による生活の質の向上とともに生命予後の改善が期待される。

#### 5. スクリーニング法の有効性<sup>(3,4,5)</sup>

検査の有効性および健康結果の改善を吟味できる文献は収集されなかった。検査法として導入予定のDMBによるムコ多糖症検査法に関する論文は3編の報告があったが、スクリーニング検査としての有効性を評価するには不十分な情報であった。参考として診断検査法としての結果を表4に示す。

#### 考察

早期診断、早期治療を目的とした本邦ムコ多糖症のマススクリーニングについて、有効性を疾患の負担（発生頻度、確定診断時年齢）から評価し、実施の効果を確認した。実施予定のスクリーニング検査

法（DMB法）について文献情報は不十分であり、有効性を評価できなかった。現在、ムコ多糖症マススクリーニング検査法が当研究班の5施設で検討され方向も定まりつつあり、パイロットスタディも一部進行中である。これらの結果を吟味して最終的に効果を評価する予定である。

#### 文献

1. Neufeld EF, Muenzer J (1989) The mucopolysaccharidoses. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic Basis of Inherited Diseases, 6th ed. New York: McGraw-Hill, pp1565-1587
2. Galjaard H (1980) Mucopolysaccharidoses: In Genetic Metabolic Diseases - Early diagnosis and prenatal analysis, Amsterdam: Elsevier North-Holland, pp82-131
3. Whitley CB, Draper KA, et al (1989) Diagnostic test for mucopolysaccharidosis. II. Rapid quantification of glycosaminoglycan in urine samples collected on a paper matrix. Clin. Chem. 35, 2074-2081
4. de Jong JGN, Wevers RA, Sambek LV (1992) Measuring urinary glycosaminoglycans in the presence of protein: An improved screening procedure for mucopolysaccharidoses based on dimethylmethylene blue. Clin. Chem. 38, 803-807
5. Panin G, Naia S, et al (1986) Simple spectrophotometric quantification of urinary excretion of glycosaminoglycan sulfates. Clin. Chem. 32, 2073-2076



## 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:ムコ多糖症マススクリーニングの効果評価を目的として、国内外の文献検索と本邦患者の追跡調査を行った。その結果を基に疾患の負担(発生頻度、確定診断時年齢、死亡時年齢)と 1,9-dimethylmethylen blue(DMB)を用いたスクリーニング方法の有効性について検討した。本邦ムコ多糖症患者の確定診断時の平均年齢は、Hurler:3 歳 2 か月、Hunter(重症型):5 歳 10 か月、Sanfilippo:11 歳 9 か月、Morquio:12 歳 2 か月であった。骨髄移植治療で効果が期待されているのは2歳以下であり、それ以前に診断されている例は極めて少ないことが明らかとなった。文献検索による DMB を用いたムコ多糖症のスクリーニング法の報告は 3 報あり、"診断的検査"としての結果は感度:1.00,特異度:0.94-1.00 であった。しかしこれらの文献は有用なデータを提示しているが、"スクリーニング法"の有効性を証明できる強力な証拠とはなりえなかった。したがってスクリーニング検査法の有効性の評価は現在準備中である 5 施設によるパイロットスタディの結果を基に吟味する予定である。