

ムコ多糖症マス・スクリーニングのパイロットスタディについて
(分担研究：スクリーニングの新しい対象疾患に関する研究)

岩田晶子¹⁾、国立三恵¹⁾、祐川和子¹⁾、折居忠夫^{1, 2)}

要約 1,9-dimethylmethylene blue (DMB)を用いた簡易なムコ多糖定量法をマス・スクリーニング法としての実用化に向けて検討している。今回は次の3項目について検討した。1)ムコ多糖症の早期治療を目的とした診断時期の再検討のために、骨髄移植(BMT)を受けたムコ多糖症9例について、BMT実施までの経過を調査した。BMT実施までの経過には予想以上の時間がかかっており、診断時期はできるだけ早い時期が望ましいと考えられた。2)新生児134例について尿中MPS排泄量を測定したところ尿中ムコ多糖は平均259mg/g cre、標準偏差98であった。カットオフ値を(平均+2×標準偏差)とすると再検率は4.5%であった。3)岐阜県でのパイロットスタディ：37011人をスクリーニングしたが現在までのところまだ患者はみつかっていない。

見出し語：ムコ多糖症、マス・スクリーニング

研究方法

1) 骨髄移植の経過に関するアンケート：ムコ多糖症の診断がつき、骨髄移植の説明がなされてから実際に骨髄移植が施行されるまでの時間的経過を調べるために、表1に示す内容の質問を、骨髄移植を受けた本邦ムコ多糖症9症例の主治医に送付した。

2) 尿中ムコ多糖の定量

(尿検体) 1歳未満のムコ多糖症患者8例と467例の対照者(新生児134例、生後1ヵ月から12ヵ月まで333例)由来の尿を試料とした。

(測定法)

自動分析法：本誌3(2),145,1993 参照。

マイクロプレート法：10 μ l尿に240 μ l DMB (Aldrich) 試薬 (35 μ M DMB, 50mM 蟻酸バッファー / 0.18M トリス pH 8.8)を加え、吸光度520nmを

マイクロプレートリーダー (Dynatech MR5000) で測定した。標準液はコンドロイチン6硫酸(生化学工業)を用いた。

3) 岐阜県でのパイロットスタディ

(尿検体) 岐阜県で収集された神経芽細胞腫マススクリーニング検体のうち、インフォームドコンセントが得られた6ヵ月児尿を使用した。

(測定法) 1995年7月までは自動分析法、それ以降はマイクロプレート法にてムコ多糖を定量した。

結果

1) 骨髄移植までの経過 (表1)

骨髄移植を受けた家族が治療を希望した日よりドナーが決定するまでの期間はドナーが家族の場合は平均4ヵ月、骨髄バンクの場合は平均2.1ヵ月であ

1) 岐阜大学小児科

2) 中部女子短期大学

表1 ムコ多糖症の骨髄移植までの経過

亜型	症例	Donor	診断時年齢	BMT施行時年齢	家族の希望から Donorの決定(月)	Donorの決定から BMT施行(月)	備考
I	N, K	姉	2歳4か月	2歳6か月	1	1	
II	A, T	姉	3歳4か月	3歳8か月	0	4	BMT前処置直前、水痘児に接触したため2週間延期、さらに前処置開始2日目に急性腎障害肝障害きたしたため、20日延期した
II	K, K	妹	4歳3か月	7歳4か月	1	4	
VI	K, T	弟	5歳7か月	7歳1か月	6	4	気管支肺炎の為1か月延期
VI	T, M	弟	5歳	14歳	12	12	
II	K, S	骨髄バンク	1歳7か月	2歳2か月	6	1	事務手続きはFAXを使用するなどして、主治医がBMTを早く行えるように積極的に働きかけた。
II	J, M	骨髄バンク	2か月	10か月	2	6	急性上気道炎に罹患し、BMT施行が1か月延期した。
II	A, H	骨髄バンク	3歳9か月	6歳9か月	17	7	主治医は骨髄バンクの利用は困難が多いと感じた。 ドナーの都合で、1か月半延期した。
VI	M, A	骨髄バンク	1か月	12歳8か月	60	12	5人のドナーが見つかったが、最初の4人はドナーの同意が得られず、5人目でやっと同意が得られた。

った。ドナーが決定してから骨髄移植がおこなわれるまでの期間は1～12か月を要した。また、感染やDonorの都合で、最初の骨髄移植の予定が1か月から1か月半延期した例が9例中4例もあった。骨髄バンクを利用した主治医らは、一様に手続きが多く時間がかかると感じており、K,Sの主治医は積極的な働きかけにより時間の短縮を図った。

2) 日齢、月齢による尿中ムコ多糖の変化(図1) : 新生児の平均値は259mg/g cre、標準偏差は98であった。そこでカットオフ値を(平均値+2×標準偏差)とすると455mg/g creとなり、その場合の再検率は4.5%となる。1歳未満のムコ多糖症患者8例の尿中ムコ多糖の値は最も低いもので541mg/g cre (MPSVII、1か月)であり、新生児尿カットオフ値よりも高値であった。

3) 新生児の尿の変化(図2) : 新生児の生後日数による尿の変化をみると、生後1日はクレアチニンの値がやや高い傾向があり、したがって尿中ムコ多糖/クレアチニンは低値を示した。また生後4、5日ではクレアチニンはやや低くなる傾向がみられた。

4) 岐阜県でのパイロットスタディ(表2) : 6か月乳児にてDMB法によるマススクリーニングのパ

イロットスタディを施行した。37011人を一次スクリーニングし、要再検査数は767人(2.1%)であった。このうち588人(再採尿率77%)に二次スクリーニングを行ったところ要再々検査数は26人(4.4%)であった。三次スクリーニングとしてウロン酸測定によるムコ多糖定量と電気泳動による亜型診断を試みたが、陽性例は、認められなかった。

考察

今回我々は骨髄移植までの経過を調べることにより、スクリーニングの時期の再検討を試みた。結果として、骨髄移植実施までには予想以上の時間がかかっており発症前の早期治療のためにはより早期の診断が必要と考えられた。また骨髄移植を施行するまでの期間をいかに短縮するか今後検討する必要があると思われた。

骨髄移植を早期に施行するために、新生児期にスクリーニングをおこなうことが望ましい。そこで新生児(生後0～7日)について検討したが、6か月の尿に比べるとばらつきが大きいと、再検率は約2倍に上昇した。しかし今回の新生児の検体数は134例と少ないため、今後検体数をふやしてさらに

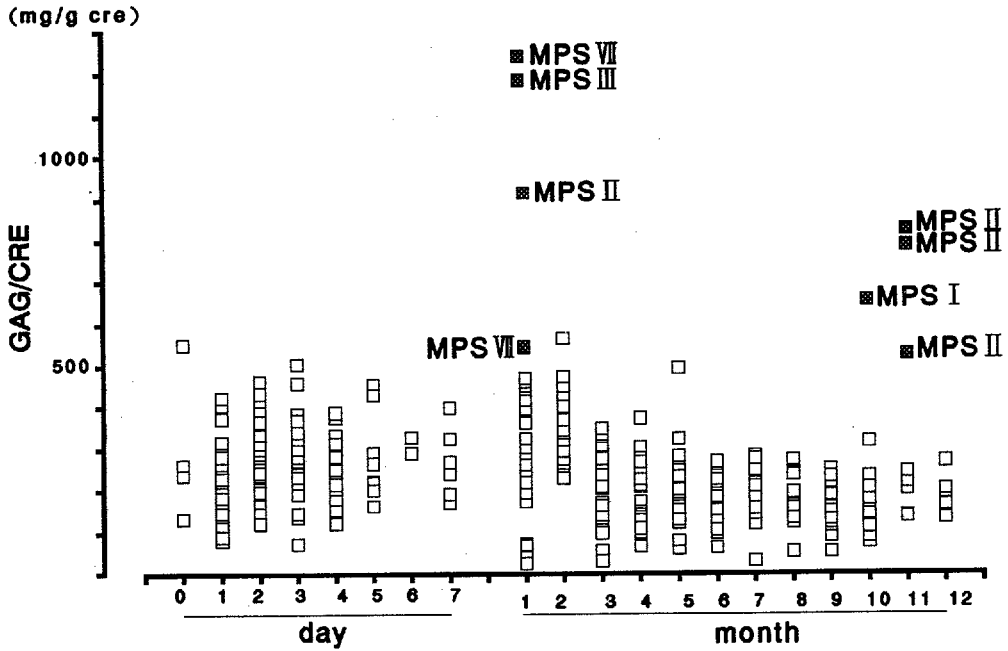


図1 日齢、月齢による尿中ムコ多糖の変化

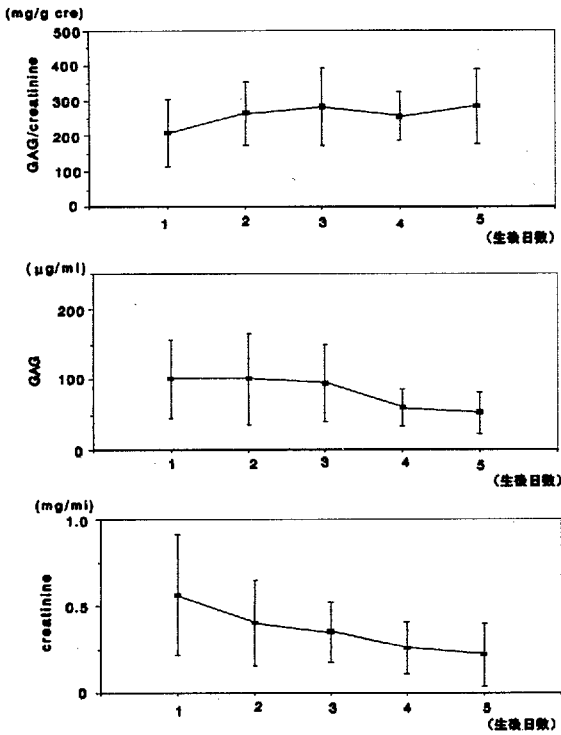


図2 新生児期の尿中ムコ多糖とクレアチニンの変化

表2 岐阜県でのムコ多糖症パイロットスタディ

スクリーニング総数 (例)		再検数 (例)
一次	37011	767 (2.1%)
二次	588	26 (4.4%)
三次	26	0

(1993.10 — 1995.12)

検討していきたい。

岐阜県での6か月児のムコ多糖症パイロットスタディでの再検率は2.1%であるが、そのうちの77%しか二次スクリーニングを受けておらず、179例の人が検査より漏れていることになり、二次スクリーニングの受検率を高める方法の検討が必要と思われる。

謝辞

BMTのアンケート調査にご協力頂いた次の先生方に感謝いたします。

青嶋努先生、菊地透先生、小林潤一郎先生
佐々木俊也先生、田中あけみ先生、花木啓一先生



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 1,9-dimethylmethylen blue(DMB)を用いた簡易なムコ多糖定量法をマス・スクリーニング法としての実用化に向けて検討している。今回は次の3項目について検討した。

1)ムコ多糖症の早期治療を目的とした診断時期の再検討のために、骨髄移植(BMT)を受けたムコ多糖症9例について、BMT実施までの経過を調査した。BMT実施までの経過には予想以上の時間がかかっており、診断時期はできるだけ早い時期が望ましいと考えられた。

2)新生児134例について尿中MPS排泄量を測定したところ尿中ムコ多糖は平均259mg/g cre、標準偏差98であった。カットオフ値を(平均+2×標準偏差)とすると再検率は4.5%であった。

3)岐阜県でのパイロットスタディ: 37011人をスクリーニングしたが現在までのところまだ患者はみつかっていない。