

岐阜県におけるムコ多糖症
マスキリングのパイロットスタディ成績
(分担研究：マスキリング対象疾患の一次スクリー
ニングから二次スクリーニングのあり方に関する研究)

祐川和子¹ 国立三恵¹ 岩田晶子¹ 折居忠夫^{1,2}

要約：岐阜県の6ヵ月乳児を対象にムコ多糖症マスキリングのパイロットスタディを実施している。1993年10月から1996年11月までの3年間に初回検査を行ったのは54,929名で、カットオフ値を400mg.GAG/g.クレアチニンとすると要再検査数は994名(1.8%)であった。そのうちの80%である799名から再検査の同意が得られ、新たに送られた尿にて同一のDMB法で再検査を行った。さらにそのうちの35名(4.4%)が再々検査の対象となり、精査(一次元電気泳動法、CPC/ウロン酸法)を行ったが、最終的には陽性例は見い出されなかった。そして現在までのところ岐阜県での乳幼児発症例は確認されていない。

1995年11月に岐阜県のHunter病患者家系で、保因者からの出生前診断を施行した。培養羊水細胞のiduronate-2-sulfatase活性は著明な低下を示し、PCR法による性別検査で男児であったことより患児と診断した。本症例が出生していたならば、今回のパイロットスタディで見い出されたことと思われる。本邦のムコ多糖症の40%以上がX染色体劣性遺伝のHunter病であると推測されている。したがってムコ多糖症の早期診断早期治療に当たって、Hunter病の保因者診断法の在り方と技術開発は、マスキリングとともに重要な課題であると考えられる。

見出し語：ムコ多糖症、マスキリング、パイロットスタディ、保因者診断

-
- 1 岐阜大学医学部小児科
 - 2 中部女子短期大学

研究方法

【対象】岐阜県の6ヵ月乳児神経芽細胞腫マススクリーニングに使用した検体で、インフォームドコンセントの得られた尿を利用してパイロットスタディを実施した。

【方法】

- 1.尿中ムコ多糖 (GAG) 定量：厚生省心身障害研究新しいマススクリーニングのあり方に関する研究平成7年度報告書 pp 62-64 参照。
- 2.羊水中ムコ多糖定量：dimethylmethylene blue(DMB)法を用い、尿中定量法に準拠して測定した。
- 3.ムコ多糖症II型 (Hunter 病)の遺伝子解析による保因者診断、出生前診断：原因酵素である iduronate-2-sulfatase 遺伝子上の変異が同定されている患者家系について、制限酵素HhaIのRFLP解析を行い、診断に供した。

結果と考察

1993年10月から1996年11月までの岐阜県におけるパイロットスタディ結果を表1に示す。3年間に初回検査を行ったのは544,92名で、カットオフ値を400 mg GAG/g クレアチニンとすると要再検査数は994名(1.8%)であった。二次スクリーニングのために採尿を依頼し、80%の799名からあらたに送られた尿を一次スクリーニングと同一のDMB法で再検査をした。さらにそのうちの35名(4.4%)は再々検査の対象となり、CPC沈殿/ウロン酸測定と一次元電気泳動による精査を行ったが、最終的には陽性例は見い出されなかった。表1に示す3年間の成績の中で、一次

スクリーニングの再検率が1993年度(2.6%)、1994年度(2.4%)であったのが、1995年度には1.5%に減少した。GAGおよびクレアチニンの測定にマイクロプレートを導入した時期が1995年度でこの時期と重なることより、マイクロプレート法により検査精度が向上した可能性が考えられる。しかし患児がまだ見つかっていないことより、今後①パイロットスタディの実施方法と実施地区、②検査法の精度管理、③一次スクリーニングで要再検査となった例の追跡、④見逃し例の有無の確認、について継続して検討しながら、本スクリーニング法の有用性を判定して行かねばならないと考える。

1995年11月に岐阜県のHunter病患者家系で、保因者からの出生前診断を施行した。培養羊水細胞のiduronate-2-sulfatase 活性は著明な活性低下を示し(表2)、性別検査で男児であったことより患児と診断した。妊娠16週の羊水中のGAGをDMB法で測定したが、本症例を含めたHunter病4例と対照10例の値には有意な差は認められず、羊水中のGAG測定によるムコ多糖症の早期診断は不可能であった(表3)。本家系の発端者については遺伝子解析を行い、A85T変異を同定していた。この変異は制限酵素HhaI siteを消失させるのでRFLP解析による補助診断を加えた。出生前診断を行った本症例が出生していたならば、今年度のパイロットスタディで見い出されたことと思われる。一昨年の報告書にも記載したように、岐阜県で1978年-1994年に出生し、岐阜大学で確定診断したムコ多糖症は6例でその間の総出生数で単純に割ると、発症率は1:62,000

であった。今回のパイロットスタ
 ディで約55,000名を検査し、1例の出生前診断
 例のみが見い出されたことは、発症率的に予測
 される数値とも考えられる。

図1に示すように本家系では34才の発端
 者を含め3例が発症している。そして本邦のム

コ多糖症の40%以上がX染色体劣性遺伝のHunter
 病であると推測されている。したがってムコ多
 糖症の早期診断早期治療に当たって、Hunter 病
 の保因者診断法の在り方と技術開発は、マスス
 クリーニングとともに重要な課題であると考え
 る。

表1 ムコ多糖症マススクリーニング結果 (1993.10~1996.11 : 岐阜県)

	例数	陽性数 (陽性率)	再検数 (再検率)	再検時陽性数 (陽性率)	再々検数 (陽性率)
93年度 (10月~3月)	9,449	248 (2.6%)	204 (82%)	7 (3.4%)	7 (0%)
94年度 (4月~3月)	17,001	400 (2.4%)	338 (85%)	17 (5.0%)	17 (0%)
95年度 (4月~3月)	17,137	257 (1.5%)	197 (77%)	6 (3.0%)	6 (0%)
96年度 (4月~11月)	11,292	89 (0.7%)	60 (67%)	5 (8.0%)	5 (0%)
総 数	54,929	994 (1.8%)	799 (85%)	35 (4.4%)	35 (0%)

表2 羊水細胞中のiduronate-2-sulfatase 活性値

(nmol/mg/hr)	症 例	対 照
Iduronate-2-sulfatase	n.d.	11-52 (n=5)
4MU-β-galactosidase	334	149-792 (n=5)
4MU-β-hexosaminidase	2496	714-4116 (n=5)

表3 羊水上清中のムコ多糖値

		DMB法(mg/ml)
症 例		58
Hunter	1	66
	2	71
	3	35
対 照 (n=10)		42±18

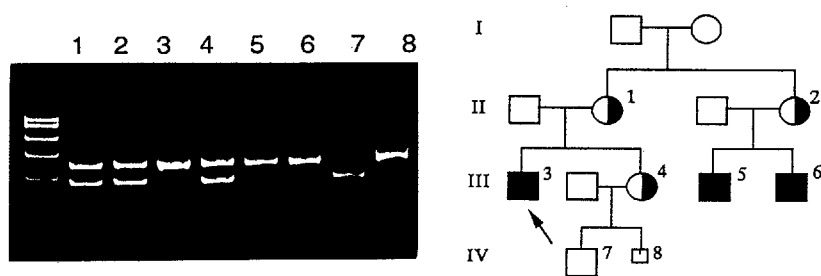


図1 Hunter 病家系診断 : RFLP(HhaI) によるA85T 変異の確認



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:岐阜県の6ヵ月乳児を対象にムコ多糖症マススクリーニングのパイロットスタディを実施している。1993年10月から1996年11月までの3年間に初回検査を行ったのは54,929名で、カットオフ値を400mg.GAG/g.クレアチニンとすると要再検査数は994名(1.8%)であった。そのうちの80%である799名から再検査の同意が得られ、新たに送られた尿にて同一のDMB法で再検査を行った。さらにそのうちの35名(4.4%)が再々検査の対象となり、精査(次元電気泳動法、CPC/ウロン酸法)を行ったが、最終的には陽性例は見い出されなかった。そして現在までのところ岐阜県での乳幼児発症例は確認されていない。

1995年11月に岐阜県のHunter病患者家系で、保因者からの出生前診断を施行した。培養羊水細胞のiduronate-2-sulfatase活性は著明な低下を示し、PCR法による性別検査で男児であったことより患児と診断した。本症例が出生していたならば、今回のパイロットスタディで見い出されたことと思われる。本邦のムコ多糖症の40%以上がX染色体劣性遺伝のHunter病であると推測されている。したがってムコ多糖症の早期診断早期治療に当たって、Hunter病の保因者診断法の在り方と技術開発は、マススクリーニングとともに重要な課題であると考えられる。