

分担研究：効果的なマスキング事業の実施に関する研究

一次スクリーニングから診断確定・治療開始までの問題点とその対策
- メーブルシロップ尿症とガラクトース血症 -

研究要旨

新生児救急疾患であるメーブルシロップ尿症、ガラクトース血症につきスクリーニングから治療開始までのあいだの問題点と対策について分析した。2疾患に共通な問題点として関係機関による情報交換システムの整備が重要である。メーブルシロップ尿症については採血生日の再検討、採血不十分の検体では、本症のような、より緊急度の高い項目を優先的に検査する、スクリーニングで異常値を示さなかった例の対応、ガラクトース血症については酵素欠損症とそれ以外、特に門脈シャント等との早期の鑑別、早期治療例でも不十分な知能予後、性腺機能不全がみられるなどの問題点がある。

研究協力者

芳野 信 (久留米大学医学部小児科学教室)

研究目的

マスキング対象疾患のなかでもメーブルシロップ尿症、ガラクトース血症は新生児早期に発症する緊急性の高い疾患である。この2疾患につき、発見からできるだけ円滑に治療を開始できるように、この過程でどのような問題があるかを明らかにしてその対策を策定することを目的とする。

研究対象および方法

上記2疾患につき文献上の記載および筆者の経験にもとづき、発見から治療開始までの問題点とその対策を検討する。

研究結果と考察

まず、両疾患に共通の問題点とその対策につき述べる。

1. 患児についての情報交換の円滑化

われわれは過去に、精密検査治療機関での受け入れ体制未整備のため、発症した患児の受け入れが遅れた例（症例1）、またマスキングで異常値が判明したが、その後の対応システムが未整備のため、治療開始が遅れた例（症例2、この症例はジヒドロリポイル脱水素酵素（E3）欠損症と判明）、濾紙への採血量不十分のため、ロイシン等の測定ができずスクリーニング検査施設から再採血の要請があったが、採血機関（産婦人科）の再採血に対する即応体制がまだ整備されていなかったため、発症して精密検査治療機関に収容された後に採血結果が判明した例（症例3）を報告した¹⁾。

対応：マスキング関係者（行政、スクリーニング検査施設、産婦人科、小児科・新生児科医）

の代表からなる情報交換組織を作り、それぞれの領域の人々に常に情報を繰り返し提供し、意識を新たにしてもらうこと。われわれは過去に全国の自治体を対象にアンケート調査を行ったところ、51自治体のうち17自治体でこのような委員会が組織されていたが²⁾、現時点でも未整備の自治体もあり、早急な情報交換と教育システムの整備が望まれる。

2. 検査項目の優先順に関する検討

上記症例3では、採血量不足のため、初回採血では多項目の検査は可能であったがロイシン測定ができず、再採血の要請を行っている間に生じた問題であった。

対策：採血量不足など不良検体についてはロイシン、ガラクトースなど早期に発症しうる緊急性の高い疾患の検査項目を優先的に行う等の対策が考えられる。

以下に2疾患ごとに問題点とその改善のための対策を述べる。

1. メーブルシロップ尿症（MSUD）

問題点1：血中ロイシン値がカットオフ値以下の例の存在。

倉田、滝は、2歳時に発達遅滞の精査のため受診、異常尿臭等を契機として診断されたサイアミン反応型の本症の1例を報告した³⁾。診断時の血中ロイシン値もごく軽度上昇（2.3mg/dl）しているだけであった。マスキング時（生後6日目に採血）のロイシン値は1.0mg/dlとカットオフ値以下であった。

対策：マスキングで異常が発見されなかった例でも、臨床症状等から本症等が疑われれば精密検査を行う必要がある。

問題点2：マスキング結果判明前に過半数の症例が発症している。

われわれは、過去にMSUDの急性期の治療につき

全国調査を行った⁴⁾。その結果、情報の得られた14症例中、未発症（リスク児で早期治療開始例）の3例を除く12例中8例は、通常検査結果が判明する最も早い日齢である生後9日までに発症していた。

対策：新生児がMSUDも否定できない症状を呈する場合、主治医は検査結果を待たず積極的に検査機関に結果を問い合わせる。現行の採血生日（5～7日）を繰り上げる。但し、これは他検査項目の偽陰性を招く可能性もあり、今後の検討課題である。

2. ガラクトース血症

問題点1：ポトラテスト偽陽性（失活）の問題。

採血や送付が適切に行われても、高温多湿の季節には非特異的失活によると思われる偽陽性検体が認められる。

対策：ガラクトース定量を併用し、その結果とあわせポトラテストの結果を評価する。現在はほとんどのスクリーニング検査施設で両者を併用しているのであまり問題とはならなくなってきたと考えられる。

問題点2：ガラクトース高値例の鑑別診断上の問題

ガラクトース高値の原因は酵素欠損症のほか門脈シャント、肝炎等多様な疾患が含まれ、それぞれ対応にちがいがあ⁵⁾。

対策：上記の疾患のうち、門脈シャント等はまれながら外科的処置が必要な例もあり、また、酵素欠損症についても治療が必要な患者なのか、不必要な保因者なのかを明らかにするため酵素診断による確認が必要である。前者が否定できない場合は早期の検査が必要である。

以下の2点は、治療経過に関する問題点であるが一次スクリーニング以前からの介入の必要性がある可能性があるのでここで取り上げる。

問題点3：galactose-1-phosphate uridyl-transferase (UT) 欠損症の知能予後

UT欠損症患児は、出生直後から厳格な乳糖制限で治療された例でも知能予後⁶⁾、言語発達⁷⁾は必ずしも正常ではない。

問題点4：UT欠損症女児の卵巣機能不全

UT欠損症女児は、出生直後から厳格な乳糖制限で治療された例でも卵巣機能不全（不妊）を合併す

る事が多い⁶⁾。

対策：これらの障害発生には出生後の要因の関与が大きい⁶⁾が、一部は患者の在胎中にすでに生じているという考えがある。従ってat riskのカップルについては受胎前からガラクトース制限を始め分娩まで継続する治療が考えられる。ただしその有効性については今後の課題である。またat risk以外の患者については対応策はない。また出生後も血中ガラクトースが低値(<2mg/dl)に維持されても知能が低下することがある。これらの例では、尿中ガラクトール値が正常範囲を越えている。従ってガラクトール値が血中ガラクトース値より鋭敏な治療の指標と考えられる。

結論

一次スクリーニングから治療開始までの過程を円滑に進めるためには関係者相互の緊密な情報交換を可能にするシステム整備が必須である。それ以外の個別の問題点は、少しの工夫である程度対応が可能な問題点から、ガラクトース血症患児の知能・卵巣機能の予後のように未解決のものまで多様であり、今後さらに検討が必要である。

文献

- 1) 芳野 信ほか：厚生省心身障害研究 平成元年度研究報告書 p78-80
- 2) 芳野 信ほか：厚生省心身障害研究 平成3年度研究報告書 p133-135
- 3) 倉田 晋、滝 芳樹：特殊ミルク情報 24:5-7, 1992
- 4) Yoshino M et al: Pediatric International, in press
- 5) 佐倉伸夫ほか：特殊ミルク情報 34:17-27, 1998
- 6) Waggoner DD et al: J Inher Metab Dis 13:802-818, 1990
- 7) Schwetzer S et al: Eur J Pediatr 152:36-43, 1993