

分担研究：効果的なマスキング事業の実施に関する研究

ムコ多糖症の治療法の進歩と早期診断

研究要旨

ある型のムコ多糖症には骨髄移植が有効であり、治療効果の点から、乳児期早期の治療が望まれている。過去16年間でムコ多糖症と診断された384例中15例（3.9%）のみが、1歳未満に酵素診断された。そのことは1歳未満での臨床診断の困難さと共に、1歳未満での骨髄移植例が極めて少ない理由である。岐阜大学医学部小児科ではDMB法を使用して1993年10月から1998年12月まで、6か月児の尿90,741検体をスクリーニングした。cut-off pointを400mg GAG/g creatinineとしたときの一次スクリーニングでの陽性率は平均1.7%であった。二次スクリーニングの結果、陽性率は0%であった。1歳未満に酵素診断され、検索可能であった13例の尿中GAGは、CPC/carbazole法およびDMB法共に陽性であった。以上よりDMB法は現時点でムコ多糖症、特にムコ多糖症ⅠおよびⅡ型の新生児期のスクリーニングに適していると考えられる。

研究協力者

折居忠夫 (中部学院大学)  
山田美保, 岩田晶子, 祐川和子, 鈴木康之,  
近藤直実 (岐阜大学医学部小児科)

研究目的

ムコ多糖症に対する治療法の進歩は著しく最近では、Kakkisらのムコ多糖症Ⅰ型に対する酵素療法の効果が報告されている。しかし、乳児期早期にムコ多糖症を疑うことは極めて困難である。そのため早期スクリーニング法の開発がのぞまれるが、現時点でDMB法による尿中GAGのスクリーニングは簡便性、経済性、有効性、診断精度の点で有用と考え、6か月ならびに新生児を対象として、また偽陽性、偽陰性を生じる諸因子について検討を加えてきた<sup>1-4</sup>。今年度は、1) 1歳未満で酵素診断された15症例のうち、利用可能であった13症例の尿について、CPC/carbazole法およびDMB法の相関性を検討し、DMB法がマス・スクリーニングに適するか否かを考察した。2) 岐阜県の6か月児のパイロットスタディを継続して実施した。

研究対象および方法

対象：1歳未満で酵素診断された13症例の尿  
方法：測定方法はCPC/carbazole法およびdimethylmethylene blue(DMB)法を使用した。

研究結果

過去16年間でムコ多糖症と診断された症例は384例であるが、そのうち酵素診断例は表1のように、336例である。ムコ多糖症のなかでは、MPSⅡ(Hunter症候群)が158症例で47.0%と最も頻

度が高く、MPSⅠの48症例の14.3%と合わせて60%強を占めていた。MPSⅠでは1歳未満で診断された症例は48症例中3例6.3%、2歳未満で12例、25.0%と少なかった。MPSⅡについても1歳未満では158症例中8例5.1%、2歳未満で16例15.2%であった。Hurler症候群の早期症状としては、突背、反復する感染、骨格の異常、そけいヘルニア、臍ヘルニア、粗な顔つき、摂取困難、難聴、大きな頭、発達の遅れ、肝、ひ腫などであるが、いずれも非特異的な症状で、臨床診断は極めて困難である。このようなことで、マス・スクリーニング法の開発が望まれる。それで著者らはDMB法を使用している。この方法は、尿量が5μlという微量で、400検体を3時間半で測定でき、1検体7円という経済性を有している。表2は岐阜県で、1993年からパイロットスタディをおよそ9万検体実施した成績を示した。1次スクリーニングでの陽性率は平均1.7%で再検の結果、陽性率は0で、偽陰性の患者さんは発見されず、この結果はマス・スクリーニングに適用可能と考えている。なお、平成95年度にMPSⅡの家系で羊水診断があり、陽性であったので、もし、羊水診断が実施されなければ、患児が出生したことになる。表3は1歳未満で酵素診断されたムコ多糖症13例の尿中ムコ多糖をDMB法でのMPS/Creとカルバゾール法によるUA(ウロン酸)/Creを同時測定した結果で、MPS/Creはcut off pointとした400mg/Creよりいずれも高値で、偽陰性は認めなかった。

考察

極最近、Kakkisらは、MPSⅠ型に対する酵素療

法の効果を報告している。MPS I 型10例 (Hurler/Scheie 症候群 8 例、Hurler 症候群 1 例、Scheie 症候群 1 例) に毎週 1 回、125,000 単位/kgの酵素が、26週間静注された。その結果、疲れにくい、我慢強くなる、食欲の改善、肝腫の20%以上の縮小、酵素量は正常値の平均18%を維持、尿中ムコ多糖は60%に減少、肩・肘・膝関節の可動域の10~30度改善がみられたという。1980年Hobbsらによって最初にHurler 症候群に対する骨髄移植が実施された。この症例はその後、遺伝子解析で、W402Xという重症型に属することが、判明したが、骨髄移植を実施しなければ、6歳以前に死亡することが知られている。Hobbsらにより、骨髄移植を受けた症例は14歳時、養護学校にかよっていたが、IQは90であった。現在はコンピューター関係の職業についているという。このように、骨髄移植および酵素療法は有効であるが、1歳未満での骨髄移植は極めて少ない。このことは、早期の臨床診断が困難であることを示している。症状のあらわれる前に臓器や組織の障害は進行しており、乳児期早期、できれば新生児期での診断と治療が望まれる。現時点で、DMB法は診断精度、簡便性、経済性などに優れ、マス・スクリーニングに有用と考える。特に、偽陰性の認められないMPS I 型とMPS II 型

に対しては新生児に対するパイロットスタディを進めるべきである。最近、Hopwoodのグループによってリソゾーム病の診断マーカーとしてlysosome-associated membrane protein LAMP-1が極めて有用であると報告された。この方法は、現在、実施されている新生児のマス・スクリーニングに使用されている血液ろ紙が、使えること、リソゾーム病の種類によって差があるが、多くのリソゾーム病 特に、ムコ多糖症では診断精度が高く、今後、新生児のマス・スクリーニングに使用されていくと考える。

#### 文献

- 1) 岩田晶子、他：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：62-64.
- 2) Iwata S, et al : Clin Chim Acta 1997, 264 : 245-250.
- 3) 祐川和子、他：厚生省心身障害研究 効果的なマススクリーニングの施策に関する研究、平成8年度報告書：190-192.
- 4) 岩田晶子、他：厚生省心身障害研究 効果的なマススクリーニングの施策に関する研究、平成9年度報告書：58-60.

表1 岐阜大学でのムコ多糖症の酵素診断例 (過去16年間)

型	症例数(%)	1歳未満	1~2歳未満	小計
MPS I	48 (14.3)	3	9	12
MPS II	158 (47.0)	8	16	24
MPS III	82 (24.4)	1	2	3
MPS IV	39 (11.6)	1	1	2
MPS VI	4 ( 1.2)			
MPS VII	5 ( 1.5)			
計	336 (100)			

表2 ムコ多糖症マス・スクリーニング成績 (1993.10～1998.12：岐阜県)

年 度	例数	陽性数 (陽性率)	再検数 (再検率)	再検時陽性数 DMB法(陽性率)	再検時陽性数 UA/Cr法(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～3月)	17,212	207 (1.2%)	145 (70%)	15 (10%)	15 (0%)
97年度(4月～3月)	17,552	215 (1.7%)	181 (85%)	17 (9.0%)	17 (0%)
98年度(4月～12月)	12,390	197 (1.6%)	135 (69%)	8 (6.0%)	8 (0%)
総 数	90,741	1,524 (1.7%)	1,198(79%)	70 (5.8%)	70 (0%)

表3 1歳未満で診断されたムコ多糖症の尿中MPS/Cre(DMB法)とUA/Cr

亜型	氏名	年齢	MPS/Cre(mg/g)	UA/Cr(mg/g)
I	U.A.	3カ月	1464	705
I	T.M.	9カ月	1024	307
I	M.H.	9カ月	1027	266
II	J.S.	15日	958	176
II	M.I.	26日	758	339
II	T.Y.	1カ月	1038	216
II	T.M.	10カ月	880	276
II	T.F.	11カ月	1538	392
II	K.O.	11カ月	563	200
II	T.S.	11カ月	1481	393
III	Y.F.	1カ月	782	246
VII	D.O.	1カ月	2037	707